# NEPHROGENE

**(** 

PUBLICATION DE L'ASSOCIATION POUR L'INFORMATION ET LA RECHERCHE SUR LES MALADIES RÉNALES GÉNÉTIQUES • JANVIER 2017







**ACTUALITÉS** 

RECHERCHE

**ASSOCIATION** 

**RENCONTRES** 

#### **(**

## **SOMMAIRE**



#### $\rightarrow$ ACTUALITÉS

Éditorial du président Roger Pierré	03
Merci à vous	04
Journée annuelle de l'AIRG-France	0
Pr Dominique Chauveau : le Tolvaptan dans la polykystose rénale	10
Christian Noël : greffes ABO incompatibles	15
Pr François Glowacki : micro-ARN, vers de nouvelles possibilités thérapeutiques	18
Pr Arnold Munich : sur le chemin du gène au traitement	23
Podium des initiatives AIRG-France	30
Hommage à Jean Maurice	32
Récital de piano au Château de Maintenon	33
Journée mondiale du rein	34
Congrès néphropathie à igA Tours 2016	36



#### $\rightarrow$ ASSOCIATION

Les AIRG en 2016 : AIRG-Belgique	3'
AIRG-Suisse : Assemblée Générale 2016	38
AIRG-Suisse : World Kidney Day - 10 mars 2016	39
AIRG-Espagne : Journée Annuelle	4
Interview de Daniel Renault : ERKNET Réseau de références	
des maladies rares en Europe	4
MONASH - University: Utilisation de cellules souches dans le syndrome d'Alport	4



#### ightarrow RECHERCHE QUOI DE NOUVEAU ?

Pr Eric Lechevallier: manifestations renales de la Scierose Tubereuse	
de Bourneville : diagnostic clinique, radiologie et prise en charge	47
Rosa Vargas-Bouissou - Anne Blanchard : traitement et projets	
de recherche dans les syndromes de Bartter et Gitelman	53
Néphropathie à igA : actualités thérapeutiques	56
Hugo Garcia : la néphronophtise, une pathologie rénale	
génétique rare de l'enfant et de l'adolescent	59
Chantal Loirat : syndrome hémolytique et urémique atypique	62
Dr Marie-France Gagnadoux : polykystose rénale	
autosomique récessive et recherche	67



#### $\rightarrow$ RENCONTRES

Poème de Florence Signoret	: Recueil Peau d'Ame	7



## ÉDITORIAL

DE ROGER PIERRÉ, PRÉSIDENT DE L'AIRG-FRANCE



2016 a été une belle année pour l'AIRG-France, je ne résiste pas à l'envie d'en souligner les réalisations les plus marquantes.

Tout d'abord dans le domaine de la recherche médicale. L'appel d'offres international sur le Syndrome d'Alport a finalement abouti au soutien de 2 projets australiens pour un montant de 150 000 € : celui du Pr Sharon Ricardo, qui ambitionne l'utilisation des cellules souches pour ralentir la dégradation de la fonction rénale et celui du Pr Judy Savige, qui vise à tester les protéines chaperons dans le but de diminuer la protéinurie. Dans un registre plus traditionnel, citons également l'appel d'offres AIRG-France 2016 doté de 80 000 €, dont les résultats, à l'heure où j'écris, ne sont pas encore finalisés.

Toujours dans le domaine de la recherche, ayant à cœur de maintenir ou mieux d'amplifier les moyens financiers de l'association, nous avons lancé en novembre dernier un appel de fonds spécifique pour la recherche. Cette initiative a vocation à être reconduite en 2017, nous vous inviterons en temps utiles à lui réserver le meilleur accueil.

Ensuite dans le domaine de l'information aux patients. 2016 a été particulièrement féconde sur le plan des livrets scientifiques : publication de l'ouvrage sur les Hyperoxaluries primitives, avancée décisive du livret sur le SHUa, mise en chantier d'une nouvelle version de la PKD, avec traduction parallèle en allemand. Je veux également citer notre belle et chaleureuse Journée Annuelle à Lille, avec en point d'orgue l'intervention remarquée du Pr Arnold Munnich sur la génétique et les maladies rénales.

Année de la recherche oblige, vous trouverez dans ce Néphrogène une série d'articles de synthèse sur les traitements et la recherche, qui ont été conçus pour vous apporter un état des lieux documenté sur différentes maladies rénales génétiques. Nous ne manquerons pas de compléter cette collection d'articles lors de la prochaine parution de Néphrogène.

Après ce coup d'œil rétrospectif, tournons-nous résolument vers 2017. La nouvelle année nous conduira comme à l'accoutumée à remplir les missions premières de l'AIRG-France, que sont l'information, l'aide au patient, le soutien à la recherche.

Mais je propose pour 2017 un supplément d'activité visant, à renforcer les structures de notre association, à recruter de nouveaux adhérents et bénévoles, à mieux faire connaître l'AIRG-France auprès des Néphrologues et à développer notre implantation régionale.

Je souhaite que la nouvelle année vous apporte la joie, la sérénité, la réussite, et aussi l'espoir de voir la recherche améliorer la santé et la qualité de vie de nos proches. Très bonne année 2017 pour vous et vos familles.

Bien amicalement,



 Nephrogene\_n°63\_BAT.indd
 4





**(** 

Oui, merci à tous nos adhérentes et adhérents qui nous soutiennent depuis toujours!

 Merci à celles et ceux de la première heure toujours fidèles
 Merci à celles et ceux qi nous rejoignent pour la première fois • Merci à celles et ceux qui nous ont oubliés et qui nous reviennent • Merci à tous les donateurs qui pensent à l'AIRG-France dans les moments les plus douloureux de leur vie • Merci à celles et ceux qui se préoccupent des maladies des autres • Merci à celles et ceux qui mettent leur intelligence, leur temps, leurs idées, leur imagination au service de l'AIRG-France en organisant toutes sortes de fructueuses manifestations : Peintures de belles cartes postales, Collections de bouchons de liège pour les vendre au profit de l'AIRG-France, Organisation de videgreniers, de foires à tout, de repas, de courses du cœur, de concerts de musique, de chorales d'enfants etc... • Merci à toutes celles et ceux, nombreux, qui ont répondu à l'appel de 2016 de Roger Pierré pour la recherche médicale • Merci à toutes les forces vives de l'AIRG-France qui trouvent un moment, une idée, une action pour nous soutenir • Merci aux 24 familles qui ont permis le financement de notre dernier appel d'offre sur le Sydrome d'Alport • Oui un grand merci à vous tous animés par la grande cause des maladies rares • Merci à tous les bénévoles qui travaillent pour l'AIRG-France, avec la foi dans l'espoir de la recherche • Bénévoles qui visitent les hôpitaux • Bénévoles qui participent à toutes les réunions de néphrologie • Bénévoles qui s'associent aux actions de Santé Nationale • Bénévoles qui agissent pour l'AIRG-France sur le Net • Bénévoles qui construisent l'action régionale • Bénévoles qui animent la permanence • Bénévoles qui répondent à vos questions, MERCI à tous • Merci à toutes celles et ceux qui se sont mobilisés pour la semaine du rein en 2016 et qui vont recommencer en 2017 • Merci enfin à tous nos sponsors qui nous permettent d'aider la recherche, Laboratoires, Sociétés, Associations, groupes sportifs et même certains députés de la Nation • Merci à l'Association Demain, principal partenaire de notre combat • Merci à notre parrain Richard Berry pour toute l'aide qu'il nous a apportée dans la recherche sur le S. d'Alport • Merci à tous les médecins qui nous accompagnent, nous informent, nous aident, avec tant de dévouement et de compétence depuis toujours • Merci à vous tous d'exister, de vivre avec nous, de partager notre élan et BONNE ANNÉE en gardant l'espoir dans la Recherche Médicale.

Jacques Vignaud

# ET BONNE ANNÉE!



## → JOURNÉE ANNUELLE de l'AIRG-France

LE 15 OCTOBRE 2016 À LILLE

Ce matin du 15 octobre, le beau temps règne sur la Grand Place de Lille et sur son immense CHRU. C'est la deuxième fois que la capitale des Flandres nous accueille... En effet en 2006 l'AIRG pas encore AIRG-France avait tenu sa réunion Annuelle et son assemblée générale à Lille.

Nous avons pu organiser l'accueil des participants dans le vaste Hall du pôle Formation de la Faculté de Médecine où tout avait été prévu pour nous faciliter la tâche.





Le Professeur Noël avait bien fait les choses en nous permettant l'accès au grand amphithéâtre du pôle formation de la Faculté, vaste, confortable, et majestueux.

Une fois ce bel édifice presque rempli par l'assistance Le Pr Noël et Roger Pierré, Président de l'AIRG-France ont ouvert la journée en remerciant les participants de leur présence et en introduisant la séquence des interventions médicales après avoir vivement regretté l'absence du Pr Grünfeld, retenu à Paris.

Le Pr Pirson, toujours présent dans nos manifestations, assurait la modération de la matinée avec sa maestria naturelle, souriante et convaincante.

#### LES INTERVENTIONS MEDICALES

 Le Tolvaptan (Jinarc®) dans la Polykystose Rénale.
 « Quels patients sont concernés ? Que faut-il en attendre ?

Par le Pr Dominique Chauveau du CHU de Toulouse, Président du Conseil Scientifique de l'AIRG-France.

 Micro-ARN, vers de nouvelles possibilités thérapeutiques.

Par Le Pr Professeur François Glowacki du CHRU de Lille.

- La Greffe de donneur vivant ABO incompatible.
   Par le Professeur Christian Noël du CHRU de Lille.
- « Des gènes aux traitements dans les maladies génétiques ».

Par le Professeur Arnold Munich de l'Institut IMAGINE (Hôpital Necker-Paris)

Ces quatre interventions sont retranscrites dans les pages suivantes.



Journée Annuelle





Après le repas qui a permis aux participants de se retrouver et de communiquer dans la bonne humeur et la joie de se revoir, Jacques Vignaud a présenté l'AIRG-France, son aide à la recherche et a évoqué notre besoin de recrutement de nouveaux bénévoles.

Avant d'ouvrir la séquence du Podium des initiatives Jacques Vignaud a présenté son futur successeur au Secrétariat de l'AIRG-France : Michel Laurent. Ce dernier a ensuite animé le Podium des initiatives qui a vu successivement









monter sur l'estrade pour nous dire ce qu'ils avaient réalisé pour l'Association Josianne Vauléon et Anne Trellu pour la Bretagne. Lucien Mikolajczak pour son travail dans le Gard. Jean Pierre Schiltz pour l'opération Talents et Partage et Catherine Mazé pour son action dans la Vienne et l'Indre et Loire.

Le Pr Gheerbrant de l'hôpital de Bois-Colombes a ensuite évoqué le décès de M. Jean Maurice, dirigeant du Groupe Leclerc dont la famille avait décidé d'appeler aux dons pour la recherche médicale sur la PKD en faveur de l'AIRG-France.

Tout de suite le groupe Leclerc s'est mobilisé et nous avons pu constater que dans cette organisation la solidarité n'était pas un vain mot, tant les contributions ont été nombreuses et importantes.

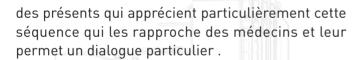
Pendant que le Dr Gheerbrant parlait, une photo de M. Jean Maurice était projetée sur le grand écran de l'amphithêatre.

LES ATELIERS PAR MALADIES ont ensuite occupé presque tout l'après-midi, à la grande satisfaction









La conclusion de cette journée instructive et riche d'échanges a été prononcée par le Pr Glowacki et Jacques Vignaud qui ont tous deux remercié les assistants pour leur présence, les médecins pour leur contribution irremplaçable et les bénévoles pour leur travail en terminant par un grand merci au Pr Noël pour nous avoir permis la réussite de cette belle journée.

La rédaction











## → LE TOLVAPTAN dans la polykystose rénale

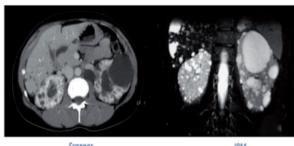
. PAR LE PROFESSEUR DOMINIQUE CHAUVEAU, CHU DE RANGUEIL, TOULOUSE

Pr Dominique Chauveau

Dans Polykystose Autosomique Dominante, il y a poly et kystose donc plusieurs kystes.

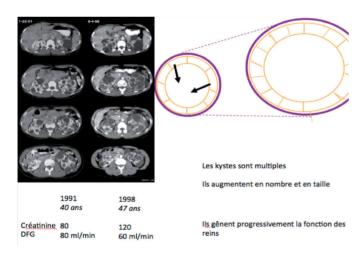
#### La polykystose rénale autosomique dominante

#### poly-kystose = plusieurs kystes



Scanner Coupe horizontale

IRM Coupe verticale

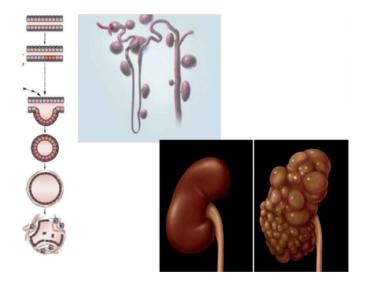


Regardez sur ce scanner et cette IRM, on voit, sur les coupes horizontales et verticales, d'une part des petits kystes et d'autre part, un kyste plus volumineux. Mais ce qu'il est important de noter sur cette diapositive, c'est qu'entre les kystes, il reste beaucoup de tissus rénal où on ne distingue pas de kystes, ce qui ne veut pas dire qu'il n'y en ait pas de tous petits, et cela signifie qu'il reste du tissus rénal normal et donc une fonction rénale qui va être durablement normale.

Au fil du temps, les kystes augmentent en nombre et grossissent en taille et donc, les reins augmentent de taille. Parallèlement, l'impact principal de la Polykystose survient, c'est-à-dire que la créatinine qui nous indique comment marche le rein s'élève.

On voit aussi que la contrepartie de l'élévation de la créatinine, ce qu'on appelle le DFG (Débit de Filtration Glomérulaire) sur les résultats du laboratoire, s'altère progressivement puisqu'elle diminue.

On peut retenir que, globalement, car ce n'est pas parfaitement exact, une DFG à 60 ml/min correspond à un fonctionnement du rein à 60%.



Dans chaque rein, on a des unités, environ un million, qui contiennent un filtre en amont et un tubule et les kystes vont se développer à partir des différents segments de ces tubes et se dilater progressivement.

La Polykystose est une maladie génétique. C'est la maladie rénale génétique la plus fréquente et elle est responsable de presque 10% des causes d'insuffisance rénale terminale en France et on dit que 8 à 10% des patients transplantés le sont à cause d'une Polykystose Rénale Autosomique Dominante.





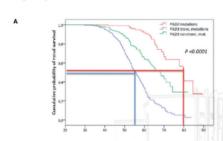


Qui dit maladie génétique dit maladie qui se transmet avec un risque de 50% pour chaque grossesse que l'enfant soit atteint de la maladie mais aussi, à l'inverse, 50% de possibilité que cet enfant soit indemne de cette anomalie génétique et donc qu'il ne transmette pas la maladie à ses propres enfants.

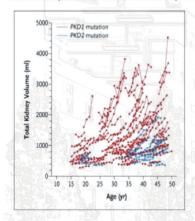
Polykystose rénale autosomique dominante

#### Génétique

- 2 gènes principaux sont impliqués dans PKRAD : PKD1 et PKD2
- Autres gènes : 5-10% (GANAB)
- Maladie rénale liée à PKD1 : kystes des reins plus nombreux, progression plus rapide que PKD2



Mesure répétée du volume du rein par IRM : le volume des reins progresse plus vite dans les familles *PKD1* que dans les familles *PKD2* et lorsque le volume rénal initial est important



(FIGIL	PKD1	PKD2
N.	153	32
V <u>olume</u> rén (ml)	al 1197	711
aumentatio	n + 82	+ 45

On connaissait jusqu'à il y a encore quelques semaines 2 gènes dans la Polykystose : PKD1 et PKD2. Un 3ème gène est apparu. Il ne concerne qu'un tout petit nombre de patients (5 à 10%). On l'appelle GANAB. Et il y en a certainement encore quelques autres qui restent à découvrir.

Selon la variété de mutation dans une famille, on a soit une mutation de PKD1, soit une mutation de PKD2 et selon la variété de la mutation, la vitesse de progression de la maladie rénale est différente. Dans les familles PKD1, on voit que les premiers cas d'insuffisance rénale surviennent autour de 35 ans mais peuvent aller jusqu'à 75 ou 80 ans.

Au contraire, dans les familles PKD2, les premières observations d'insuffisance rénale terminale se font plus tard.

On constate donc que l'âge moyen d'apparition de l'insuffisance rénale terminale dans les familles PKD1, c'est 55 ans et dans les familles PKD2, 79 ans.

Cela veut dire que l'impact de la maladie est varié dans les familles et au sein d'une même famille, il peut être différent aussi.

Un des points qui a été bien amélioré au cours des 20 années qui viennent de s'écouler, est que l'imagerie permet de mieux apprécier le volume ou la taille des reins.

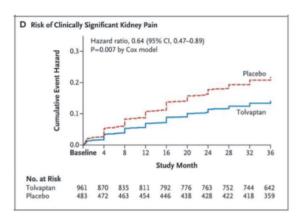
Le volume d'un rein normal est d'environ 300 à 350 ml. La mesure répétée par une IRM, soit dans une mutation PKD1, soit dans une mutation PKD2, du volume rénal montre au fur et à mesure du temps une progression éventuelle. Donc, le volume rénal a de l'importance.

Un kyste est une cavité remplie de liquide et bordée de cellules. Pour augmenter de taille, la croissance dépend à la fois d'une sécrétion de fluide et d'une prolifération des cellules.

On sait aujourd'hui qu'un des mécanismes qui promeut ces modifications est la concentration d'un petit composé appelé l'AMPcyclique dans les cellules des kystes rénaux. 11

 $\bigcirc$ 

## **ACTUALITÉS**



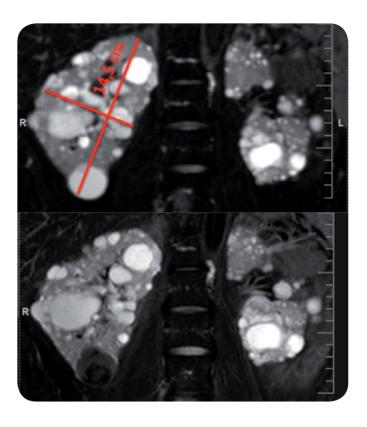
Effet du tolvaptan sur la douleur liée aux kystes

Le Tolvaptan diminue la concentration en AMPcyclique. On a testé comme on le fait dans un certain nombre de modèles de développement de médicaments en médecine son efficacité chez des souris et des rats qui avaient éventuellement une maladie rénale polykystique (les rats PCK ou les souris Pcy) ou une maladie provoquée par une mutation du gène PKD2 chez la souris. Il y a chez la souris un gène équivalent au gène humain PKD2 sur lequel on peut provoquer une mutation expérimentalement. Quand on donne du Tolvaptan à ces souris, on voit qu'il y a à la fois moins de kystes et une fonction rénale préservée. Le produit a été concu il y a 25 ans. Il agit spécifiquement sur certaines cellules tubulaires des tubules du rein et on sait aujourd'hui que pour être actif chez l'homme, il doit être utilisé en 2 prises par jour (90 mg le matin à 7H et 30 mg l'après-midi vers 14-15H, l'une et l'autre prise à distance des repas).

A ce moment de l'exposé, le Pr Chauveau a indiqué aux personnes présentes qu'il souhaitait dire clairement les choses pour la suite de la présentation et qu'il avait un peu de conflits d'intérêt car son service a été sollicité dans 3 essais concernant l'efficacité du Tolvaptan et qu'il est consulté pour du conseil scientifique par le Laboratoire OTSUKA. Cela dit, il a repris sa présentation.

Le Tolvaptan chez l'homme a un effet immédiat. Il modifie le volume rénal quand on fait une IRM à J 0 et à J 8. Le volume rénal chez les patients a diminué en moyenne de 3% avec des diminutions importantes chez certains et plus faibles chez d'autres.

Mais, parallèlement, l'effet en utilisation aiguë du Tolvaptan n'est pas favorable sur la fonction rénale et le débit de filtration glomérulaire s'abaisse. Donc, un effet contrasté du Tolvaptan en utilisation brève.



Il fallait savoir si malgré les effets indésirables d'une utilisation brève, il pouvait y avoir un bénéfice tardif.

Un essai de 3 ans a été réalisé et son principal objectif était de mesurer la variation du volume des reins mais aussi de regarder la diminution de la fonction rénale, la douleur, l'albuminurie et la tolérance du médicament.

Cet essai a inclus 1445 patients, il a été fait scientifiquement, les patients avaient moins de 50 ans et avaient été sélectionnés comme ayant une maladie relativement progressive.

Leur volume rénal devait être supérieur à 750 ml, leur clearance (DFG) supérieure à 60 ml/min. Les patients inclus avaient un volume rénal proche des 1500 ml et une fonction rénale encore assez bonne.

Le tolvaptan diminue la concentration d'AMPcyclique et la croissance des reins chez les rats et les souris polykystiques (modèles murins de PKRAD (2000-2006)

Antagoniste des récepteurs V2 (rats PCK, souris pkd2WS25/-)

nt polycystic kidney d



Pkd2 -/tm1Som PKR dominante



2. Fonction rénale









Après 3 ans d'utilisation du médicament on constate que l'augmentation du volume rénal des patients ayant pris le placebo (1/3 dans cet essai) est de 5,5% et celui des patients ayant pris le Tolvaptan de 2,8%. Mais ce n'est pas ce qui nous intéresse le plus.

Ce qui est plus important, c'est la modification de la fonction rénale. Les patients qui prennent le placébo perdent environ 4 ml/min/an de DFG et ceux qui prennent le Tolvaptan, 2,6 ml/min/an. Il y a donc un petit avantage à l'utilisation du médicament.

Il a aussi été regardé quels étaient les malades qui profitaient le mieux de ce bénéfice. Ce sont ceux qui sont en insuffisance rénale de stade 2 (DFG entre 60 et 90 ml/min) et de stade 3 (en dessous de 60 ml/min).

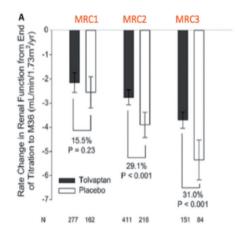
Il a aussi été fait un relevé des douleurs. On constate que le Tolvaptan met un peu mieux les patients à l'abri d'épisodes douloureux que le placébo.

## On relève 2 inconvénients principaux à l'utilisation du traitement.

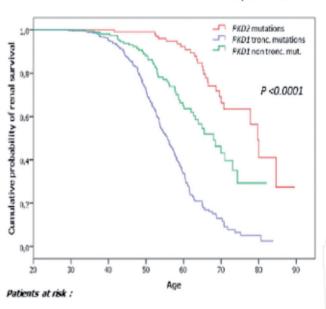
- Un qui est rare mais relativement sérieux, ce sont des complications hépatiques. Il peut y avoir une hépatite médicamenteuse (1 à 2% des patients de l'essai) et donc l'utilisation du médicament nécessite une surveillance régulière des tests hépatiques une fois par mois pendant 18 mois pour dépister ces complications qui ne surviennent pas au-delà de 18 mois.
- L'autre qui est gênant, fréquent, et qui est lié au principe même du médicament qui va cibler une hormone du tube rénal qui s'appelle hormone anti diurétique.
  - C'est une hormone secrétée dans le cerveau, qui agit dans le rein et qui retient l'eau dans notre vie quotidienne.
  - Le Tolvaptan bloque cet effet et par conséquent, les patients urinent beaucoup, avec des levées nocturnes éventuelles.
  - Ce n'est donc pas grave mais dans la vie quotidienne, cela peut être gênant

Le Tolvaptan (Jinarc®) n'empêche pas la progression de la Polykystose Rénale Autosomique Dominante, c'est un petit pas pour ralentir cette progression, en moyenne, car on ne sait pas distinguer les patients qui seraient de très bons répondeurs au médicament et ceux qui seraient de pauvres répondeurs.

Effet du tolvaptan selon le stade de l'insuffisance rénale



Torres, CJASN 2016



Les autorités de santé ayant les résultats de cet essai en main ont eu un regard très différent sur ces résultats. Très vite le Japon a approuvé son utilisation et dans la foulée, le Canada.

En revanche, aux Etats-Unis, l'agence de régulation (FDA) a refusé l'utilisation du médicament en disant au laboratoire qui avait mis sur pied l'essai et aux médecins qui y avaient participé qu'ils s'étaient trompés de cible en prenant comme objectif principal les variations du volume du rein alors que ce qui les intéresse, eux, pour rembourser un médicament c'est d'être bien certain qu'il protège la fonction rénale. Un essai complémentaire a donc été demandé.

En Europe, il y a maintenant 18 mois, le médicament a été approuvé pour une utilisation dans les stades 1, 2 et 3 de l'insuffisance rénale chronique. Cela signifie qu'il y a des patients qui ne sont pas éligibles quand leur maladie rénale est trop avancée.





Inéligibles, pourquoi ? Les autorités disent que l'essai qui a été fait ne les informe pas sur les stades avancés de la Polykystose, et donc faute de savoir si c'est efficace et faute de savoir si c'est dangereux, ils ne l'autorisent pas. Toutefois ils conseillent de faire des essais à un stade plus avancé (Essai en cours actuellement).

#### Donc, qui et quand traiter?

En France, quand l'autorisation européenne est donnée, le dossier passe à la Commission de Transparence. Elle a répondu « Service médical modéré » et a restreint l'utilisation du médicament à un certain nombre de situations.

#### Il faut que:

- Le DFG soit > 30 ml/min/1,73m2
- Et des gros reins soit un VR > 600 ml en IRM soit des reins > à 16,7 cm en IRM
- Et des manifestations cliniques (douleurs, hémorragies, hématurie, infection de kyste) ou une perte de la filtration glomérulaire > à 5ml/min/an.

## Les perspectives pratiques pour chacun d'entre nous :

- 1 Mise sur le marché ... récente (AMM le 14 juillet 2016)
- 2 Pour le patient, 2 cas de figure :
  - Je ne suis pas éligible car la maladie n'est pas assez avancée ou elle est trop avancée.
  - Je suis éligible et il y a quelques points de repère à avoir : une discussion avec le néphrologue car il n'est peut-être pas nécessaire de traiter tout le monde. Il faut solliciter une ALD, peut-être arrêter le diurétique pour ceux qui en prennent, il est recommandé de ne pas prendre trop de sel et trop de protéines.

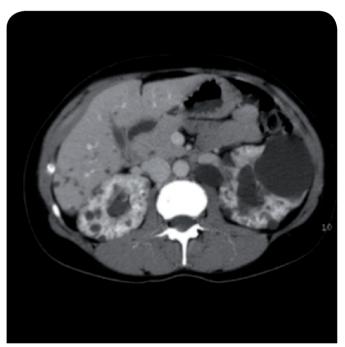
Ensuite, comment démarrer le traitement, il y a une escalade de posologie à prévoir (en général on commence à 60 mg/jour pour tenter d'aller jusqu'à 120 mg/jour).

Il faut surveiller les tests hépatiques chaque mois et quand le traitement est initié, il y a une vraie discussion à poursuivre. Du côté du médecin, il doit avoir de l'empathie pour soutenir l'effort de persévérance nécessaire et il faut initier quelques arrangements pratiques, comme la prise de l'aprèsmidi qui doit bien être faite à 15 h sinon le débit urinaire nocturne est très important et s'organiser en cas de voyage.

Les projets du patient sont à prendre en compte, notamment en cas de grossesse car le Tolvaptan est totalement contre-indiqué dans ce cas là et il y a des précautions de contraception à prévoir chez les jeunes femmes qui l'utilisent.



55 ans, 1200 ml, Créatinine = 116



35 ans, 1080 ml Créatinine 66 → 80 Projet de grossesse

Texte retranscrit par Catherine Mazé AIRG-France





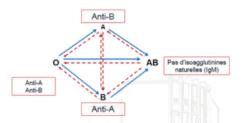
## **GREFFES ABO** incompatibles

PAR LE PROFESSEUR CHRISTIAN NOËL, CHRU LILLE

Christian Noël

A l'inverse de la greffe de moëlle osseuse, la compatibilité ABO (groupes sanguins) en transplantation d'organe est une contrainte et expose au risque de rejet précoce. Pour les greffes avec donneurs décédés, cela limite donc les appariements qui doivent se faire en ABO identiques car même si les donneurs O sont dits universels, les patients d'autres groupes sanguins (A, B ou AB) ne peuvent recevoir réglementairement que des greffes en iso-groupe (hors dérogation accordée par un comité d'experts) pour ne pas pénaliser les receveurs 0 qui eux ne peuvent recevoir que des donneurs de groupe sanguin 0. En revanche, pour les greffes avec donneurs vivants (DV), les donneurs O peuvent donner à tout receveur d'un autre groupe sanguin puisqu'ils ne pénalisent pas l'ensemble des patients sur liste d'attente. Cependant il arrive qu'un couple donneur/receveur soit dans une situation d'incompatibilité ABO, notamment pour les receveurs O qui ne peuvent recevoir qu'un rein de groupe O.

Chez tout individu (sauf les sujets de groupe AB= receveurs dits universels), présence d'anticorps naturels dirigés contre les groupes sanguins autres



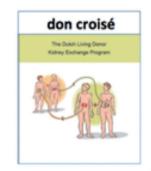
Ces anticorps sont dirigés contre l'endothélium du greffon ABO incompatibles et sont responsables d'un rejet

Deux procédures sont à présent autorisées par la réglementation pour pallier ce problème d'incompatibilité ABO. Soit le don croisé avec appariement par échange de greffon lorsqu'il existe 2 couples ABO incompatibles, soit la désimmunisation réalisée quelques jours avant greffe, rendue possible sur le plan organisationnel dans le contexte d'une intervention chirurgicale programmable, ce qui n'est pas le cas en greffe avec donneur décédé où le greffon doit être implanté chez le receveur dans les 20 heures qui suivent le prélèvement.

Ce risque de rejet en incompatibilité ABO est dû à l'expression endothéliale du groupe sanguin représentant un antigène ciblé par le système immunitaire du receveur alors qu'il est porteur de façon naturelle d'anticorps (AC) dirigés contre un

#### 2 solutions

Désimmunisation



groupe sanguin étranger au receveur. Ainsi, un sujet de groupe sanguin A possède des AC anti B, un sujet de groupe sanguin B possède des AC anti A. Seuls les sujets AB n'ont pas d'AC anti A ou B (receveur universel) alors que les sujets de groupes sanguins O possèdent à la fois des AC anti-A et anti-B.

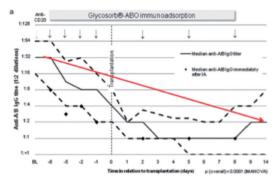
S'ils sont donneurs universels, ils ne peuvent recevoir que des produits sanquins ou un organe de groupe O.

Ce sont ces anticorps appelés isoagglutinines, dirigés contre l'endothélium du greffon ABO incompatibles, qui sont responsables d'un rejet. Il faut les quantifier (titre des isoagglutinines) et essayer de les éliminer du sérum du receveur en technique de désimmunisation afin que leur titre reste < 1/16 pour éviter le rejet.

Pour limiter la production des clones lymphocytaires B, producteurs de ces AC, on y associe soit une splénectomie soit à présent un anticorps anti-CD20.

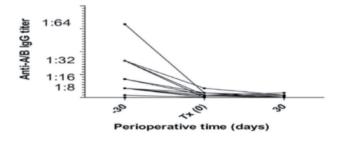
Cette procédure débute 10 j avant la greffe tandis que simultanément le traitement est introduit afin de prévenir la survenue du rejet (tacrolimus, mycophénolate mofétyl et stéroïdes).

## Exemple de diminution progressive des AC anti A et/ou B surveillés avant greffe Prolongés après greffe



Genberg H. et al. NDT 2011;26(7):2394-240

## Le taux de AC est maintenu bas de façon prolongée sous Anti-CD20 (Rituximab)

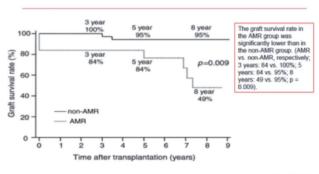


Biglamia AR et al. Clinical and Transplantation Research 2011

Quand un rejet survient, il est précoce (dans le premier mois en général) et sévère mais peut bénéficier des traitements modernes de rejet dit humoral associant, avec des stéroïdes à fortes doses, des plasmaphérèses et des immunoglobulines par voie intraveineuse.

Les résultats sont excellents tels que le montre l'expérience la plus ancienne au japon (car pas de greffe possible avec donneurs décédés pour des raisons religieuses et culturelles avant 2010 où la notion de mort encéphalique était difficilement intégrable dans le culte shintoïste, d'où grande fréquence d'incompatibilité dans les groupes sanguins ABO) (1).

## Impact du rejet vasculaire sur les résultats à long terme

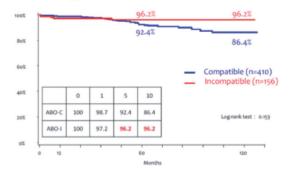


Toki D et al. AJT 2009;9:567-577

En France l'expérience de Toulouse est la plus importante et montre d'excellents résultats avec des survies greffons équivalentes aux greffes avec ABO compatibilité, même s'il est noté une plus grande fréquence de complications infectieuses notamment pour les infections à BK virus (2). Les résultats en pédiatrie sont équivalents (3).

## Dans l'expérience toulousaine , les résultats sont excellents





## L'autre potentialité pour pallier cette contrainte est l'organisation d'un don croisé.

Il s'agit d'une organisation nationale par l'Agence de la Biomédecine (ABM) sous la forme d'un processus d'appariement de paires compatibles entre des couples de donneurs/receveurs incompatibles en terme de groupe sanguin et qui ne se connaissent pas.

#### Les inconvénients entre les deux méthodes sont :

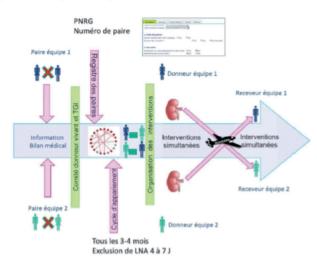
Pour la désimmunisation, la nécessité d'un protocole





#### Autre potentialité: le don croisé

Organisation nationale par l'ABM: processus d'appariement de paires compatibles



d'immunosuppression alourdi et d'un risque infectieux par conséquent augmenté ainsi que la nécessité de conserver une corticothérapie qui habituellement, en l'absence de risque immunologique, est arrêté à J7.

Pour le don croisé, l'organisation inter ville avec une centralisation par l'Agence de la Biomédecine est très lourde et chronophage pouvant mener notamment à des délais d'accès à la greffe plus importants.

Les patients sont informés de cela et choisissent l'une ou l'autre méthode.

- (1) Toki D et al. Acute antibody-mediated rejection in living ABO-incompatible kidney transplantation: long-term impact and risk factors. Am J Transplant 2009 9:567-77
- (2) Rostaing et al. Can we prevent donor-specific antibodies from developing after ABO-incompatible kidney transplantation? Kidney Int 2014;85:245-7
- (3) Stojanovic J, et al. Immune desensitization allows pediatric blood group incompatible kidney transplantation. Transplantation. 2016 Jul 12. (Epub ahead of print).

Texte retranscrit par Catherine Mazé AIRG-France



#### RAPPEL ADHÉSION

Depuis l'Assemblée générale de 2015 la structure des adhésions a été mise en concordance avec les statuts.

Auparavant t les 3 paliers de l'adhésion membre actif, membre bienfaiteur ; membre donateurs étaient simplement financiers.

En 2015 les paliers financiers sont restés attachés aux membres Actifs : à compter de 30 € et membre bienfaiteur : à partir de 100 €.

Tandis que les membres donateurs se renforçaient avec un mottant libre et la possibilité d'imputer son adhésion a un don ciblé :

- Soit AIRG-France.
- Soit Recherche Médicale.
- Soit une maladie particulière.
- Les Dons ponctuels ou occasionnels obéissent eux aussi à ces 3 critères de choix.

La Rédaction





Pr François Glowacki

# MICRO-ARN, VERS DE NOUVELLES possibilités thérapeutiques

. PAR LE PROFESSEUR FRANÇOIS GLOWACKI, CHRU LILLE

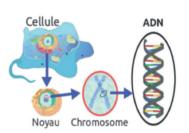
Ce titre est un petit peu barbare mais ce qu'on va surtout essayer de voir ensemble, c'est comment, sur une question qui à la base est assez fondamentale, on peut évoluer vers peut-être de nouveaux horizons thérapeutiques.

On va essayer de reprendre les choses point par point et d'abord, des choses tout à fait basiques que vous connaissez toutes et tous.

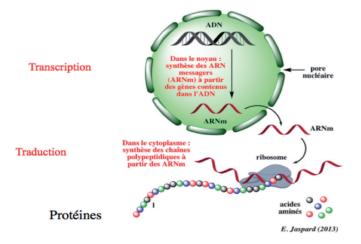
Vous savez que l'ADN est le support de notre génétique, il contient notre génome qui permet le développement et le fonctionnement de tout être vivant.

L'ADN: support de l'information.

L'ADN contient toute l'information génétique, notre génome, permettant le développement, le fonctionnement et la reproduction des êtres vivants.

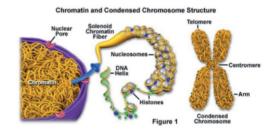


Globalement, ce qu'il faut retenir, c'est que l'ADN va être transcrit en un messager qui est un ARN messager, au niveau du noyau. Cet ARN messager va sortir du noyau pour se retrouver à l'intérieur de la cellule et va être traduit ensuite en des protéines. En résumé, à partir d'un code sur l'ADN, on a des protéines et un élément intermédiaire qui est l'ARN messager.



A l'intérieur du noyau, l'ADN est organisé de manière très complexe et en fait, cet ADN va venir se condenser, se ranger pour former les chromosomes. Il va s'enrouler autour de protéines : les histones.

L'ADN: support de l'information.



Quand l'ADN va être très condensé, on ne peut pas « lire » l'ADN, on ne peut pas fabriquer les protéines. Donc plus l'ADN est condensé, moins il est facile à lire.

Maintenant, on va aller vers 2 questions qui sont assez fondamentales en biologie.

- L'une a été posée il y a longtemps par Thomas Morgan (Prix Nobel de médecine en 1933). Si on a les mêmes gènes dans toutes nos cellules, comment se fait-il que toutes les cellules d'un organisme ne soient pas identiques.
- La seconde est la suivante : l'ADN est notre partition commune. Si on lit tous de la même façon la même partition, nous devrions tous être identiques les uns les autres et comment nous adapterions nous à un environnement particulier. Cela rejoint la question de l'évolution et de l'adaptation. Cette question a été posée il y a 2 siècles par Jean-Baptiste de Lamarcq qui est l'un des concepteurs de la biologie moderne. Lamarcq avait remarqué que quand les être vivants étaient dans un environnement particulier, ils avaient







la capacité de s'adapter assez rapidement à cet environnement. Et tout compte fait, l'hypothèse de Lamarcq à l'époque, c'était le transformisme et que l'environnement dans lequel on est peut contrôler l'expression des gènes.



Jean-Baptiste de <u>Lamarcq</u> 01/08/1744-18/12/1829 Inventeur du concept de biologie le transformisme: adaptation des organes par l'usage, de génération en génération.

« Tout ce que la nature a fait acquérir ou perdre aux individus par l'influence des circonstances dans lesquelles leur race se trouve depuis longtemps exposée, et, par conséquent, par l'influence de l'emploi prédominant de tel organe ou par celle d'un défaut constant d'usage de telle partie, elle le conserve, par la génération, aux nouveaux individus qui en proviennent, pourvu que les changements acquis soient communs aux deux sexes, ou à ceux qui ont produit ces nouveaux individus. »

Philosophie zoologique, t. 1, 1809, p. 235

Contrôle de l'expression des gènes par l'environnement?

Il va falloir attendre beaucoup plus tard l'avènement de ce qu'on appelle aujourd'hui l'épigénétique pour comprendre ces phénomènes de contrôle de la régulation de l'expression des gènes.

#### Alimentation et croissance :

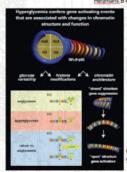
- 2ème guerre mondiale : femme des Pays Bas, conditions de famine.
- Enfants : faible taille
- Petit enfants : faible taille alors qu'ils ne sont plus exposés au risque!
- Méthylation du gène IGF2: hypométhylation chez des individus affectés par la famine il y a plus de 60 ans

Heilmans B et al. 2008 PNAS

#### Diabète :

- Le niveau de glycémie influence directement les capacités de transcription du gène selon les modification d'histones mais ne revient pas immédiatement à la normale après que la glycémie soit corrigée.

importance majeure des enzymes qui contrôlent ces réactions.



Cooper et al, Circ Research 2010

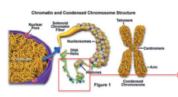
**L'épigénétique** c'est l'étude des changements d'expression des gènes survenant en l'absence de mutation de l'ADN. En pratique, c'est comment on va exprimer différentiellement, plus ou moins, un gène par rapport à un autre dans un contexte particulier.

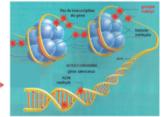
Epigénétique : étude des changements de l'expression des gènes indépendamment de toute altération de la séquence codante.

- Modifications des histones.
- Méthylation de l'ADN

Modifie l'accessibilité de l'ADN (transcription).

 Micro ARN: régulation la formation des protéines en interagissant avec les ARNm





19

Il y a trois grands mécanismes épigénétiques. Il y en a deux que l'on va voir très rapidement avec un exemple, à savoir les modifications des histones et la méthylation de l'ADN.

- Il peut y avoir des modifications chimiques des histones qui font que l'ADN va être plus ou moins condensé et il va pouvoir être lu ou non lu.
- En fonction du degré de méthylation de l'ADN, on va pouvoir le lire ou pas.

Ces mécanismes sont tout à fait fondamentaux et vont certainement être de plus en plus étudiés à l'avenir. Ci-après un mécanisme choisi volontairement en dehors des maladies rénales : chez les abeilles, un œuf fécondé va pouvoir générer une ouvrière ou une reine.

Ce qui va faire la différence, c'est l'environnement, c'est la façon dont l'œuf va être nourri, exclusivement ou pas de gelée royale. Cet œuf fécondé possède exactement les mêmes gènes.

Ce qui va faire la différence, c'est la méthylation de l'ADN sous l'influence de la gelée royale.

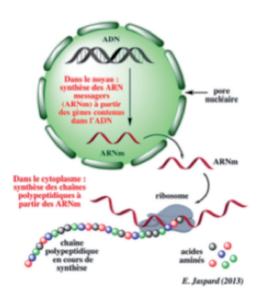
Donc, en fait, l'exposition à notre environnement, à notre alimentation, va modifier la capacité à lire nos gènes. Ceci ouvre des perspectives fantastiques.

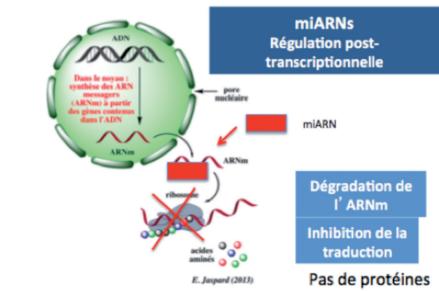
- Petits <u>ARNs</u> simples brins (20Nt), non codants.
- >2000 miARNs.





ARNs interférents : Andrew Z. Fire et Craig C. Mello : prix Nobel de physiologie et de médecine en 2006.





## 1 miARN : bloque l'expression de plusieurs dizaines ou de centaines de gènes

Revenons maintenant aux microARN (miARN). Ce sont de petites molécules qui régulent la synthèse des protéines en inter agissant avec ses ARNs messagers (qui font partie des ARNs interférents).

Les miARN sont de petits ARN, une centaine de nucléotides. On en connaît actuellement plus de 2000 différents. Ils vont inter agir avec les ARNs messagers, via des complémentarités de séquences.

Quand le miARN inter agit sur sa cible, cela va soit dégrader l'ARN messager soit provoquer une inhibition de la traduction, et la protéine ne va pas être synthétisée.

Donc, quand il y a un miARN, l'expression du gène est bloquée. Un miARN va être capable d'inhiber l'expression de plusieurs dizaines, voir plusieurs centaines de gènes qui sont fonctionnellement cohérents, c'est-à-dire qu'ils vont complètement bloquer une fonction au niveau cellulaire.

Ces miARN sont impliqués dans de nombreux phénomènes : en physiologie dans l'embryogénèse, en pathologie dans le cancer, dans les maladies à composantes environnementales (polluants,...) et enfin dans les maladies chroniques (cardiaques, hépatiques, rénales).

## Voyons plus particulièrement les maladies rénales chroniques :

Il faut tout d'abord parler de fibrose rénale. C'est le point commun de toutes les maladies rénales chroniques, quelles qu'en soit leur cause

Prenons un exemple un peu faux mais qui permet de bien comprendre.

Si on dit que la cicatrisation est un processus de réparation fructueux d'un tissu qui conduit à la réparation de ce dernier, à l'inverse, la fibrose caractériserait un processus cicatriciel anormal, aberrant, qui se poursuit dans le temps, et qui va avoir un effet délabrant sur le tissu.

La fibrose rénale se retrouve dans toutes les maladies rénales chroniques, génétiques ou pas.

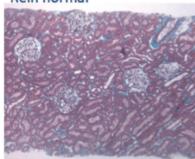
Il y a une perte progressive du tissu rénal fonctionnel qui est remplacé par du tissu fibreux non fonctionnel avec perte progressive de la fonction rénale.





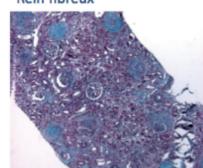
#### Rein normal

(



Agression chronique Perte des structures fonctionnelles

#### Rein fibreux



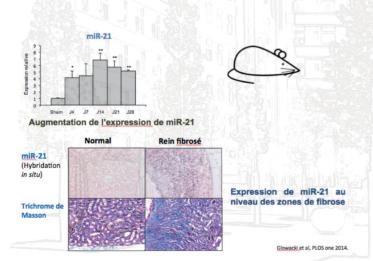
On va voir maintenant l'implication des miARN dans la fibrose.

Pour mettre en évidence cette implication, on étudie le niveau d'expression de ces 2000 miARN différents dans les tissus rénaux fibreux, versus tissus sains.

On constate que certains miARN sont surexprimés dans la fibrose, et notamment il y en a un qui revient constamment, c'est miR-21.

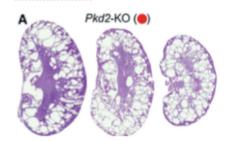
miR-21\*
miR-21\*
miR-223
miR-142-3p
miR-508
miR-508
miR-300
miR-304
miR-338-3p
miR-338-3p
miR-304
miR-304
miR-308-3p
miR-304
miR-304
miR-304
miR-304
miR-304
miR-305
miR-304
mi

Cela se vérifie chez la souris. Si on lui ligature un uretère, elle développe des lésions de fibrose rénale et on constate que miR-21 augmente très rapidement.



Si on regarde un rein de souris atteint de Polykystose Rénale Autosomique Dominante, il y a de nombreux kystes. Si le gène miR-21 est invalidé, si ces souris n'expriment plus miR-21, on constate que ces souris sont moins atteintes, elles ont un peu moins de kystes.

#### Polykystose.



Pkd2-miR-21-KO ( )



38

Souris.

Modèle murin de polykystose.

Reduction du volume des kystes quand les souris n'expriment pas miR-21.

Lakhia et al, JASN 2016.

Dans la Maladie de Berger, maladie glomérulaire, on constate qu'il existe une surexpression de miR-21 dès que se développent des lésions de fibrose. Si miR-21 est fortement exprimé, le pronostic rénal est nettement moins bon.

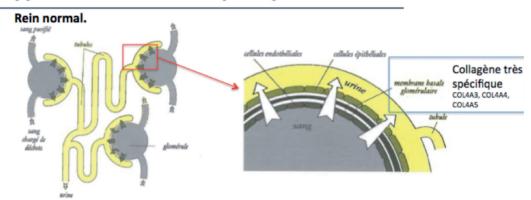
Donc, miR-21 a des effets délétères sur la progression (de probablement toutes) les maladies rénales chroniques.

On connaît maintenant un certain nombre de gènes dont l'expression est éteinte par miR-21.

La question est de savoir si en bloquant miR-21, on va ralentir le développement de la fibrose.

Une équipe de chercheurs a travaillé sur des souris développant l'équivalent d'un Syndrome d'Alport, c'est-à-dire qu'elles sont génétiquement déficientes en collagène de la membrane basale glomérulaire.

#### Application : intérêt thérapeutique ?



On sait actuellement synthétiser des antagonistes des miARN. Les chercheurs ont donc testé l'administration d'un antagoniste de miR-21 sur ces souris. Ils ont constaté, par comparaison avec des souris non traitées, que les taux d'urée et d'albumine ont baissé, que le poids des souris traitées montrait qu'elles étaient en meilleure forme que les autres et qu'elles vivaient plus longtemps. Il y a bien un effet positif de cet antagoniste de miR-21 qui est confirmé par l'étude histologique qui montre qu'il y a beaucoup moins de fibrose. En fait, cet antagoniste de miR-21 va fonctionner en protégeant les souris vis-à-vis de la fibrose. C'est donc une perspective tout à fait intéressante et tout à fait novatrice. Le pas suivant est de savoir si c'est possible chez l'homme.

En fait le premier pas a été franchi non pas en néphrologie mais en hépatologie où en bloquant miR-122 qui est impliqué dans la progression de l'hépatite C, ça marche et c'est bien toléré.

La question suivante est : est-ce qu'on peut bloquer miR-21 dans la fibrose rénale. Une étude de phase 1 est en cours actuellement par REGULUS Therapeutics, coopté par SANOFI. Cet antagoniste de miR-21 porte le nom de RG-012. Depuis juillet 2016, il est annoncé aux Etats-Unis un essai de phase 2 sur les doses à administrer. Et ce qui est annoncé aussi, c'est la constitution d'une cohorte de patients avec un Syndrome d'Alport sous le nom d'Athena et l'objectif est que des patients ayant un Syndrome d'Alport puissent rejoindre rapidement un essai thérapeutique avec cet antagoniste de miR-21. Les points positifs sont que globalement, ce blocage de miR-21 dans le Syndrome d'Alport est le premier traitement spécifique vers leguel on pourrait aller pour une maladie génétique sans faire de la thérapie génique. On pourrait être très enthousiaste car miR-21 est le micro-ARN le plus exprimé de l'organisme et a un effet sur une multitude de processus cellulaires.

Cependant, il faut rester très prudent car ce sont des données très préliminaires. On est en train de voir comment, à cours terme, miR-21 peut aider à répondre à un stress cellulaire. On ne connaît pas, actuellement, les effets à long terme d'un tel blocage. Par ailleurs, miR-21 n'est pas spécifique du rein, on en a dans tous les autres organes.

On est donc dans une phase très préliminaire de développement mais vous voyez comment d'une question très fondamentale à la base, on peut arriver à une nouvelle vision du point de vue thérapeutique. On a vu que miR-21 peut être une cible dans la fibrose mais quand on regarde toutes les publications sur tous les micro-ARN, on voit que dans la fibrose, il n'y en a pas qu'un mais au moins une bonne dizaine. Et la question est alors de savoir si on pourrait « antagoniser » d'autres micro-ARN que miR-21.

#### En conclusion

- L'épigénétique est une nouvelle façon d'analyser les rapports entre gènes et environnement
- Les miARN sont dérégulés lors de la fibrose.
- miR-21 a un rôle dans la progression de la maladie rénale chronique.
- Le blocage de miR-21 est prometteur mais il faut voir les effets à long terme chez l'homme.
- Il y a d'autres facteurs épigénétiques : méthylation ADN, histones, ... à voir dans les implications à venir dans le champ des maladies rénales chroniques.

Texte retranscrit par Catherine Mazé AIRG-France







#### Pr Arnold Munich

## → SUR LE CHEMIN du gène au traitement

PAR LE PROFESSEUR ARNOLD MUNICH - FONDATEUR ET DIRECTEUR DU DÉPARTEMENT DE GÉNÉTIQUE MÉDICALE À L'HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES (PARIS)

ANCIEN DIRECTEUR DE L'UNITÉ DE RECHERCHES INSERM « HANDICAPS GÉNÉTIQUES DE L'ENFANT » FONDATEUR DE L'INSTITUT DES MALADIES GÉNÉTIQUES « IMAGINE »

Je voudrais insister, sans la blâmer, sur l'ignorance qui prévaut dans ce qui est actuellement disponible dans le traitement des maladies génétiques, ainsi que sur la grande confusion qui règne avec une fascination pour des projets futuristes comme la thérapie génique ou les thérapies cellulaires. On en parle beaucoup, mais ces traitements sont loin d'être au premier plan de l'arsenal thérapeutique aujourd'hui disponible. Dans quelques rares maladies, ils sont au premier plan, mais pour l'immense majorité des maladies génétiques, ces rêves qui, j'en suis sûr seront un jour une réalité, ne font pas partie de l'arsenal thérapeutique d'aujourd'hui. Or c'est aujourd'hui que nous nous occupons de nos patients. Il y a peut-être plus qu'une fascination, il y a une espèce de propension dans notre pays aux idées préconçues, aux a priori, y compris chez les scientifiques. Ces idées sont encore simplifiées et caricaturées par les médias. Le dogme qui domine est le suivant : « Etant donné que le gène est la cause, il est forcément la seule et unique riposte. »

Nous allons voir que le gène est la cause, mais que les traitements des maladies génétiques ne consistent pas seulement ou nécessairement à remplacer le gène « malade », mais plutôt à utiliser la connaissance de la génétique pour comprendre ce qui dysfonctionne et ensuite à riposter.

Effectivement, connaître le gène impliqué est indispensable pour la compréhension de la maladie. Mais le remplacement de ce gène, la thérapie génique, est une option parmi d'autres. Elle n'est pas nécessairement la plus simple. Elle n'est certainement pas la plus accessible aujourd'hui. Et elle n'est pas la panacée universelle.

En réalité, l'alternative proposée n'est plus celle rencontrée dans le passé, « mourir ou guérir ». Aujourd'hui les patients meurent beaucoup moins, vivent beaucoup plus longtemps, mais ils ne guérissent pas. Ils vivent avec des maladies chroniques, qu'elles soient des maladies génétiques, des cancers ou des maladies inflammatoires. Le rêve d'éradiquer la cause ou de guérir complètement comme est guérie une maladie infectieuse n'est pas au rendez-vous aujourd'hui.

Je voudrais rendre hommage à nos prédécesseurs et rendre à César ce qui lui appartient. Ce n'est pas avec la génétique moléculaire et l'identification des gènes que le traitement des maladies génétiques a commencé. Ce qui est vraiment très impressionnant, c'est que chaque génération, - si nombreuses sont les maladies génétiques, peut-être plus de 10.000 - apporte sa contribution de compréhension des mécanismes et de riposte thérapeutique.

Le traitement des maladies génétiques a commencé dans les années 70 par ce qui était le plus simple, la diététique.

Puis dans les années 80, il s'est poursuivi avec les transplantations d'organes qui, chaque année, s'enrichissent de nouvelles stratégies. Sont apparues ensuite les thérapeutiques enzymatiques et la fabrication de protéines-médicaments.

Enfin, sont développées dans les années 2000, les thérapies géniques, actuellement limitées à un tout petit nombre d'indications et la pharmacologie traditionnelle, la plus exemplaire.

Je vais développer l'arsenal des thérapeutiques en général avec un focus, au cas par cas, sur les exemples des maladies rénales. La néphrologie est probablement emblématique du succès de la démarche qui va du gène à la compréhension des mécanismes, puis de la compréhension du mécanisme aux stratégies et aux ripostes thérapeutiques. Ce n'est pas l'organe le plus facile à soigner, si l'on compare le traitement des maladies

23

génétiques rénales à ceux des maladies de la moelle osseuse. C'est beaucoup plus difficile et le mérite des médecins et chercheurs n'en est que plus grand. J'ai une pensée pour le professeur Jean-Pierre Grünfeld, qui nourrit de sa réflexion ce sujet depuis des années et des années.

#### LA DIÉTÉTIQUE

Les premières maladies génétiques soignées ont été les maladies du métabolisme.

La compréhension de leur mécanisme intime dans les années 70, qu'il s'agisse de la phénylcétonurie, des hyperammoniémies héréditaires, aboutissait à l'idée d'une intoxication par un substrat. Il s'agissait de retirer le substrat pour que le patient guérisse.

Prenons l'exemple de la <u>phénylcétonurie</u> : l'enfant était empoisonné par la phénylalanine qui attaquait son cerveau. Le régime consiste à supprimer ou limiter drastiquement les apports de phénylalanine. Ces enfants, autrefois classé comme « idiots », sont aujourd'hui des hommes et des femmes normalement intelligents et sont des parents à leur tour.

Le dépistage néonatal de quelques maladies génétiques sévères, dont la phénylcétonurie, a permis de diagnostiquer plus de 10.000 enfants atteints.

Des maladies génétiques peuvent être liées au déficit de glycosylation des protéines dont le <u>CDG1b (congenital disorder of glycosylation type 1b)</u>. Cette maladie est due à un déficit enzymatique parfaitement compris maintenant, un déficit en

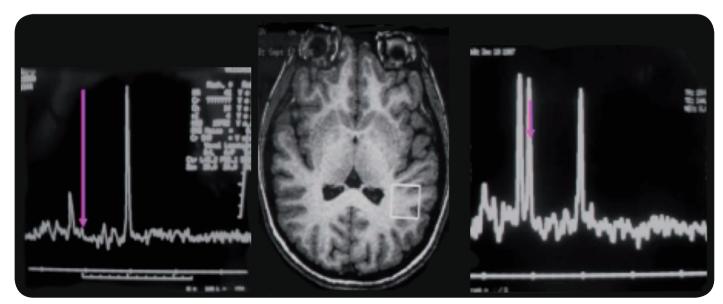
phosphomannose isomérase. L'enfant n'est pas capable de transformer le fructose en mannose : il a par conséquent un déficit de mannose. Lorsque ce déficit a été compris (par des médecins belges), la simple supplémentation de mannose par voie orale dans le biberon a guéri tous les symptômes. Ces enfants mourraient autrefois ; aujourd'hui ils sont guéris de leurs atteintes hépatique et rénale.

On peut ajouter à cette liste des maladies qui répondent non pas à un régime, mais à l'adjonction d'un cofacteur vitaminique ou des cofacteurs en général.

Les enfants ayant un <u>défaut de synthèse de la créatine</u> sont des autistes ou des enfants retardés mentaux avec épilepsie. Normalement un dispositif relativement simple, comprenant deux enzymes et un transporteur, permet au cerveau de fabriquer la créatine qui sert à son édification. Malheureusement un bilan organique n'est pas toujours réalisé chez les enfants autistes. Lorsqu'il est réalisé, on trouve dans 30% des cas le diagnostic de l'autisme ou du retard mental.

Et dans une fraction de ces diagnostics, il existe une riposte thérapeutique. Si une IRM cérébrale est réalisée chez ces enfants, on trouve chez un petit nombre une image anormale caractérisée par l'absence de pic de créatinine (sur l'image on note 2 pics au lieu de 3).

Faire le diagnostic, c'est guérir l'enfant : il suffit de supplémenter le régime avec de la créatine pour que disparaissent les troubles neurologiques et même que reprenne le développement cognitif.







#### LA TRANSPLANTATION D'ORGANES

Rendons ici hommage aux néphrologues. Les transplantations d'organes, ce sont au premier rang bien sûr les transplantations rénales, évidemment dans les maladies rénales génétiques. Si la néphrologie a été pionnière, la cardiologie lui a succédé et même la neurologie maintenant.

On pourrait aussi parler des créations de néoorganes utilisés par exemple dans le traitement de certaines maladies neurologiques.

Voici un exemple de traitement de maladie neurologique sans rapport avec la génétique, la stimulation cérébrale profonde dans les <u>dystonies</u> <u>de torsion</u>, maladie autosomique récessive, plus fréquente chez les juifs ashkénazes. Ces enfants d'intelligence normale ont des mouvements anormaux, perdent progressivement la marche, ne peuvent plus que se rouler par terre pour se mouvoir. Comme le pacemaker pour le cœur, une stimulation profonde par une électrode introduite dans le cerveau (plus précisément dans le Globus pallidus) par stéréotaxie, les impulsions électriques étant envoyées par un appareil à distance, permet de supprimer ces mouvements anormaux.

Sur le film projeté, l'enfant peut maintenant écrire, marcher, reprendre une scolarité. Elle garde cependant des déformations secondaires à la dystonie. Ce sont des neurochirurgiens d'adulte et d'enfants, les Pr Alim Benabid à Grenoble et Philippe Coubes à Montpellier qui les premiers ont permis ce traitement.



(avant traitement)



(après traitement)

#### LES PROTÉINES MÉDICAMENTS

La biologie moléculaire a permis cependant un essor qui n'est pas de l'ordre de la thérapie génique. C'est la compréhension des protéines codées par des gènes qui a permis la fabrication industrielle des protéines-médicaments pour traiter <u>l'hémophilie</u>, <u>le diabète</u>, <u>le retard de croissance</u>. Toutes ces protéines qui ont pour mission d'être transportées dans le sang pour jouer un rôle métabolique et hormonal, sont synthétisées par des laboratoires pharmaceutiques qui investissent beaucoup depuis les années 90. Ce sont des traitements extrêmement logiques puisque seront données la substance protéique ou l'hormone qui fait défaut.

#### LES THÉRAPIES ENZYMATIQUES

Probablement l'un des plus beaux exemples de thérapie enzymatique, est le traitement de la <u>maladie</u> <u>de Fabry</u>. Les autres traitements enzymatiques de maladies lysosomales (la maladie de Hurler, la maladie de Hurler, la maladie de Maroteaux-Lamy), ont moins de succès. Pour ces maladies, la fabrication de ces enzymes médicaments a été formidablement intéressante et importante.

#### LES PROBLÈMES POSÉS

Le problème, évidemment, est leur coût, et ce coût est exorbitant pour la société,  $250\ 000 \in$  à  $300\ 000 \in$  par an et par patient. Quel pays, quelle nation dans la situation de crise actuelle peut se permettre de payer si cher un traitement individuel ?

En outre il faut augmenter chaque année la facture puisque les quantités d'enzymes à donner doivent

être ajustées au poids corporel du patient, augmentées lorsque le poids passe de 10 à 20 kilogrammes. Donc au lieu de réduire les dépenses de santé, le succès thérapeutique augmente la facture sociétale.

Il y a un vrai problème, dans notre pays et dans les pays qui n'ont pas la possibilité d'accéder à ces thérapeutiques. Nous sommes dans la médecine à deux vitesses, médecine de pays riches, médecine de pays pauvres. Je connais très peu d'exemples de pays qui accueillent les patients de l'étranger. Nous ne pouvons plus, nous ne pourrons payer, ce qui a été possible dans d'autres circonstances, la facture pour des patients venant de l'étranger et non couverts par la solidarité nationale. Ces traitements sont spectaculaires, mais hors de prix. La question de savoir si tout ce qui est techniquement possible est économiquement supportable.

Ceci devient en fait le vrai défi. Ce n'est pas parce que c'est techniquement possible que c'est, ipso facto, éthiquement acceptable, ni économiquement supportable.

#### LA PHARMACOLOGIE TRADITIONNELLE

La pharmacologie est fondée sur la compréhension du mécanisme. Prenons l'exemple du diabète insipide néphrogénique. Les enfants atteints urinent vingt litres par jour. Il a été montré que le gène du récepteur de la vasopressine était muté. D'où l'idée proposée par certains d'utiliser des antagonistes (les vaptans) de ce récepteur. Ils ont montré que ces antagonistes étaient capables de modifier la configuration tridimensionnelle du récepteur et de lui restituer une activité résiduelle faible, mais non nulle. C'est un bel exemple d'alliance entre la biochimie et de la pharmacologie et la clinique. Un autre exemple bien connu en néphrologie est la <u>Cystinose</u> et son traitement par la Cystéamine. Encore un exemple. C'est un peu par hasard qu'on a trouvé que la Colchicine était utile pour traiter la Maladie périodique, aussi appelée fièvre méditerranéenne familiale. De la colchicine, le traitement habituel de la goutte est prescrit par son médecin généraliste à un patient goutteux.

Chez ce patient, la colchicine a amélioré également les symptômes (crises douloureuses abdominales) liés à la fièvre méditerranéenne familiale.

On ne sait pas encore ni pourquoi, ni comment la colchicine est efficace dans cette maladie.

Un autre exemple, la <u>Tyrosinémie type 1</u>, une maladie épouvantable, récessive autosomique

caractérisée par une atteinte rénale sévère et une atteinte hépatique qui peut évoluer vers le cancer. La maladie est provoquée par l'absence de l'enzyme fumaryl acétoacétate hydrolase essentielle au métabolisme de la tyrosine. Son absence entraîne une accumulation de produits métaboliques toxiques, succinylacétoacétase transformé en succinylacétone, un poison pour le foie et pour le rein. Des efforts ont été faits pour le remplacement du gène impliqué, et cette thérapie génique a été un échec. C'est un pharmacologue qui eut l'idée d'utiliser le NBTC, une drogue qui verrouille la voie métabolique er prévient l'accumulation du toxique. Le traitement par NBTC aboutit à la disparition du succinylacétone et au contrôle de l'atteinte hépatique et de l'atteinte rénale.

#### **AU TOTAL**

Jusqu'à une date récente, le traitement des maladies génétiques a dû peu de choses à l'identification des gènes et a fortiori à la thérapie génique. Au contraire, la compréhension des mécanismes vraiment rationnels comme avec le NTBC ou le Vaptan, ou irrationnels comme la colchicine nous montre bien que des observations remarquables faites par des non-généticiens peuvent changer complètement l'évolution d'une maladie. Ce ne sont pas les généticiens ou les génothérapeutes qui vont résoudre tous les problèmes.

On a mal au dos, on a mal aux reins, on a mal au ventre, mais on n'a pas mal aux gènes! Ce sont les conséquences des mutations qui rendent malades. Le gène est bien la cause, mais riposter en contournant l'obstacle, c'est pas mal. La mission des médecins est d'atténuer les symptômes et pas nécessairement de supprimer les causes.

Il est absolument évident que l'identification des gènes, le séquençage à haut débit, le clonage nous mettent sur la voie du bon mécanisme, ils nous mettent sur la bonne route. Cela nous permet d'identifier le mécanisme et des cibles thérapeutiques possibles.

Ce qui se passe pour les maladies génétiques, est en train de se passer pour le cancer où la compréhension intime des mécanismes des cancers conduit à des ripostes déduites de ces cibles.

Identifier le gène pour comprendre ce qui ne va pas est une très bonne façon d'inspirer des stratégies thérapeutiques élégantes. Le gène est la cause, certes mais son remplacement n'est pas la seule riposte.





## L'INSTITUT IMAGINE ET QUELQUES EXEMPLES DE SES ACTIONS

Jean Nouvel a crée ce beau bâtiment situé au coin du boulevard du Montparnasse et la rue du Cherche-Midi.





Avec les professeurs Claude Gricelli, Alain Fischer, Corinne Antignac, nous nous sommes donné beaucoup de mal pour le créer. C'est un Institut hospitalo-universitaire, un objet nouveau crée par les investissements d'avenir (appelés aussi grand emprunt).

C'est un édifice où nous recevons 30 000 enfants atteints de maladies génétiques par an. Chercheurs de l'INSERM, Universitaires de Paris-Descartes et Médecins de l'Assistance Publique (dont le Centre de Référence sur les maladies rénales) y travaillent. Il y a 26 équipes de recherche. C'est une espèce de tube à essai où incubent en même temps les patients avec leurs problèmes, les médecins avec leurs compétences et les chercheurs avec, j'espère un jour, les ripostes thérapeutiques. Au 5ème étage se trouve une équipe, le laboratoire très prestigieux de Sophie Saunier et Corinne Antignac qui a beaucoup apporté dans le domaine rénal.

Quelques mots sur les succès de la thérapie génique, qui est vraiment très difficile et restreint à un petit nombre de maladies. Elle consiste, dans les maladies hématologiques ou les déficits immunitaires, à prendre la moelle osseuse du patient, l'amener au laboratoire, tirer ce qu'on appelle les précurseurs hématopoïétiques, les transformer avec le gène normal.

C'est bien une greffe autologue, mais rectifiée (par des vecteurs rétroviraux).

Puis, on réinjecte au patient ses propres cellules sans immunosuppression mais une myéloablation (destruction de la moelle) pour faire de la place, pour que la nouvelle moelle prenne la place de l'ancienne.

Effectivement, la thérapie génique est plus simple que les transplantations d'organes. Il n'y a pas d'immunosuppression, il n'y a pas de risque de rejet de greffe.

Le donneur c'est le malade lui-même, c'est une greffe autologue. Pour une maladie hématologique ou immunologique, c'est magnifique. Sans doute pour quelques autres maladies, peut-être les maladies rétiniennes et quelques maladies métaboliques, cela sera formidable.

Pour le moment, les succès sont restreints aux maladies immunitaires et aux maladies hématologiques.

C'est le travail de Marina Cavazza à l'Institut Imagine. Avec un petit bémol, le risque de « mutagénèse insertionnelle » : le « retrogène » utilisé va se mettre en amont d'un oncogène, le patient est guéri de sa maladie hématologique ou immunologique, mais il peut développer un lymphome ou un cancer.

On ne maitrise par encore parfaitement l'insertion, le site insertionnel précis du gène dans l'ADN du receveur. 27



Le laboratoire Imagine a-t-il été en mesure de lancer des essais cliniques pour les gènes identifiés par ses laboratoires ?

Prenons l'exemple de l'achondroplasie, qui est la plus fréquente cause de nanisme. C'est une mutation accidentelle dans le récepteur FGFR3 provoquant un gain de fonction. On en est aux premiers essais de médicaments avec une petite molécule, le peptide natriurétique. Ce tout petit peptide est capable de bloquer la voie de signalisation donc le gain de fonction. Sa demi-vie est extrêmement courte, quelques secondes seulement. Le laboratoire Biomarin a pu le stabiliser afin que les patients n'aient qu'une seule injection par jour. Nous en sommes maintenant à la phase 3 de cet essai de CNP Peptide natriurétique avec déjà des résultats extrêmement intéressants. Le gène de l'achondroplasie était identifié en 1994. Il a fallu 20 ans entre l'identification d'un gène et les premiers essais cliniques.

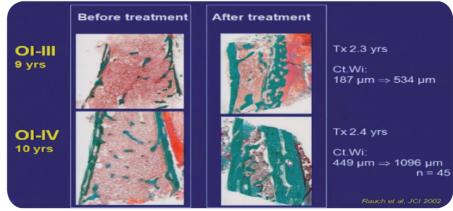
Parlons aussi de l'histoire de la sclérose tubéreuse de Bourneville, une maladie génétique dominante autosomique qui résulte de mutations de l'un ou l'autre de deux gènes, TSC1 et TSC2 qui gouvernent la production de protéines, « hamartine » et « tubérine ». Après les avoir identifiés, on a compris que ces deux gènes normalement doivent se dimériser (s'additionner) pour inhiber la voie mTor. Et si l'un ou l'autre de ces gènes est muté, la voie mTor est emballée et activée. C'est par hasard qu'un pharmacologue, a proposé les premiers traitements de ce groupe de maladies en utilisant un antibiotique, la Rapamycine qui est capable de bloquer la voie mTor. Donc aujourd'hui, les essais entrepris par les néphrologues ou les dermatologues ou neurologues, reposent sur le concept : compréhension intime du mécanisme, l'identification d'une cible et remplacement de la cible par un médicament disponible. Dans cet exemple, un médicament était disponible.

Le traitement des maladies fréquentes, éventuellement non génétiques, peut alimenter notre arsenal thérapeutique dans les maladies rares.

Le <u>syndrome d'Aicardi-Goutières</u>, maladie génétique rarissime, est une encéphalopathie précoce avec des calcifications cérébrales et un taux très élevé d'interféron dans le liquide céphalo-rachidien. Yanick Row, chercheur de l'Institut Imagine, a identifié une demi-douzaine de gènes responsables. Quels que soient les gènes mutés, tous aboutissent à la même conséquence, l'accumulation d'acides nucléiques en grande quantité. Normalement, les acides nucléiques doivent être détruits. Ayant compris que le syndrome d'Aicardi-Goutières est une inflammation chronique sans germe ni virus, Yanick s'est tourné vers les spécialistes du SIDA: dans le SIDA, il y a une charge « acides nucléiques ». En 2014, Yanick Crow et Stéphane Blanche ont lancé un essai clinique utilisant la trithérapie du SIDA pour traiter ces enfants. Chez les patients, une grande partie des symptômes commence à disparaitre.

Prenons l'exemple de la maladie des os de verre, ou ostéogenèse imparfaite (la maladie du pianiste Petrucciani). La mutation responsable d'une grande fragilité osseuse touche les gènes du collagène 1.

La thérapie génique était sans espoir. On a commencé à « jouer » sur la balance ostéoblastes/ostéoclastes, donc sur la balance synthèse de l'os/dégradation de l'os. Des drogues, les biphosphonates, peuvent inhiber la dégradation normale de l'os par les ostéoclastes. Alors que la mutation est toujours là, en bloquant l'activité odes ostéoclastes, le peu d'os qui est fabriqué n'est pas dégradé. Simplement en combattant la résorption osseuse, en exaltant la synthèse ou le peu qu'il en reste, il est possible de transformer ces enfants qui sont des polytraumatisés (ils naissent polytraumatisés par les contractions utérines maternelles). Il est possible de soigner, sinon la cause, du moins les symptômes. Les radiographies montrent le périoste d'un enfant avant le traitement par biphosphonates et après traitement. On ne s'occupe pas du gène, mais des conséquences de la mutation du gène, en particulier la fragilité osseuse et la douleur.





Alors que les traitements des maladies fréquentes peuvent aider à traiter les maladies rares, les traitements des maladies extrêmement rares peuvent aider à traiter les maladies fréquentes. Le groupe de Valérie Cormier (généticienne de l'institut Imagine) a identifié le gène impliqué (TBXAS1) dans le syndrome de Ghosal, maladie caractérisée par une très grande densité osseuse.

La maladie est très rare (4 familles). Une cible dont l'inhibition peut densifier l'os a été trouvée. Des essais actuellement l'utilisent dans l'ostéogénèse imparfaite de souris. Peut-être plus tard permettra-t-elle de traiter l'ostéoporose (850 millions de malades!)

Au total, on va du rare au fréquent et du fréquent au rare.

#### **DEUX MESSAGES POUR LES FUTURES GÉNÉRATIONS**

Nous avons à traiter un nombre immense de maladies toutes singulières, trois, quatre malades par an maximum. Quel essai clinique va pouvoir être financé par des laboratoires pharmaceutiques lorsqu'il y a un gène, un enfant par an avec une maladie donnée.

Et s'il y a deux enfants présentant la même maladie, ils n'ont pas la même mutation, donc pas les mêmes conséquences. Comment pourrons-nous faire des essais cliniques sur des toutes petites séries, voire des cas singuliers?

Il y aura des essais cliniques sur des cas isolés dès lors qu'on aura une cible, car le patient sera son propre contrôle.

Le sujet très préoccupant est de savoir comment nous pourrons rester « dans les clous » de la solidarité nationale. Comment pourrons-nous préserver dans l'avenir nos fondements, nos bases, c'est-à-dire ce que nos maîtres nous ont enseigné? La qualité de l'accès aux soins.

Comment dans le contexte actuel, pouvons-nous préserver nos valeurs de frugalité et de solidarité, lorsqu'on a à l'évidence un coût thérapeutique innovant si lourd?

C'est un vrai sujet pour les générations à venir. Aussi bien éthique : tout ce qui est techniquement possible sera-t-il éthiquement et donc économiquement acceptable?



Le vrai défi n'est pas de guérir tous les malades, mais d'identifier parmi eux ceux qu'on peut guérir. Donc identifier parmi tous nos patients, les 30 000 par an, celles et ceux pour qui on peut faire quelque chose. L'autre message, c'est une mise en garde contre la pensée unique. La pensée unique n'est pas exclusivement en politique, elle est aussi dans le monde de la science. Souvent les scientifiques, surtout dans notre pays, ont une approche un peu dogmatique. Comme le gène est la cause, il doit être la conséquence.

Son remplacement par la thérapie génique doit être la riposte. Nous avons vu que médecin généraliste ou neurochirurgien peuvent soigner le malade sans généticien.

Ces faits nous montrent que ce n'est pas parce qu'on a un gène muté que le traitement ne passe que par le remplacement de ce gène. Donc moins de dogmatisme, plus de pragmatisme. Et pour conclure, il ne faut pas hésiter à être iconoclaste.

> Transcription réalisée par Dr Micheline Levy et Michel Laurent

# Podium des initiatives AIRG-France



#### **CATHERINE MAZÉ**

Bonjour, je suis Catherine MAZÉ, correspondante Vienne et Indre et Loire depuis 2 ans après un passage à la permanence de Paris pendant un peu plus de 3 ans. Ayant été greffée à Tours, c'est tout naturellement vers le CHRU de cette ville que je me suis tournée et plus particulièrement vers le service de Néphrologie au sein de l'hôpital Bretonneau pour faire connaître l'AIRG-France. Depuis environ 18 mois, j'y assure une permanence mensuelle dans le service le matin, ce qui me permet de

rencontrer et dialoguer avec les patients qui viennent en consultation et à l'espace des Usagers de l'hôpital l'après-midi. Ceci donne une visibilité plus large de l'association compte tenu du passage des patients et des visiteurs dans le grand hall. Par ailleurs, des ateliers d'ETP (Education Thérapeutiques des Patients) étant mis en place par l'équipe soignante, je suis sollicitée par la psychologue du service pour co-animer son atelier une fois par mois.

Parallèlement, je suis entrée en relation avec l'ARAUCO qui gère les centres de dialyses en Indre et Loire et cela permet à l'AIRG-France d'être référencée sur leur site et de faire circuler des informations grâce à la collaboration de la cadre de santé. J'ai ensuite commencé des démarches dans la Vienne, et depuis la semaine dernière je suis représentante des usagers au nom de l'AIRG-France au sein de la Commission des Usagers (CDU, EX CRUCQPC) de l'AURA Poitou Charente qui gère les centres de dialyses de la Vienne. Une permanence dans le service de Néphrologie devrait prochainement débuter à l'hôpital de la Milétrie à Poitiers. Et comme Anne-Thérèse et Josiane en Bretagne, j'assiste au nom de l'association, quand l'occasion se présente, aux réunions sur les secteurs différents comme Les Etats Généraux des Bio médicaments, PKRAD à Tours, Maladies Rares prochainement à Tours.

#### Toutes ces actions ont pour but de :

- faire mieux connaître l'AIRG-France.
- être informé afin de vous répercuter ces informations quand cela est nécessaire,
- être moi-même formée (en ETP par exemple ou lors de formations dispensées au CHRU de Tours) pour mieux vous écouter et vous entendre dans mon rôle de référent PKRAD et ainsi mieux répondre à vos questions. Je vous remercie.



#### **LUCIEN MIKOLAJCZAK**

Bonjour, je suis Lucien MIKOLAJCZAK; j'habite POULX en Occitanie et je suis délégué régional de l'AIRG-France. Cette Année nous avons éte présents Danièle et moi au CHU de Carremeau pour la journée du Rein. J'ai pu ainsi nouer d'excellentes relations avec le Pr Olivier MORANNE du CHU de Nimes qui nous ont permises de participer à la réunion prévue le 8 novembre sur la PKR et l'AIRG-France sera aussi présente à une réunion semblable sur la PKD. Nous nous préparons également à la semaine du rein de 2017. **Merci de votre attention**.







#### L'AIRG-FRANCE, LA DÉLÉGATION BRETONNE EN 2016

• Josiane VAULÉON et moi Anne Thérèse TRELLU avons participé à plusieurs évènements • En Janvier, nous avons été conviés par le CHU de NANTES, à une réunion annuelle des soignants et des patients atteints de maladies rénales nous y avions un stand avec plusieurs autres associations et nous avons été dévalisées des revues et livrets • Les témoignages

des patients en dialyse et greffés ainsi que des soignants furent très riches • En Mars nous avons renouvelé notre participation à la consultation de Nephrologie au CHU de RENNES lors de la journée nationale du rein, nous tenions Josiane et moi, le stand, ce qui nous a permis aussi de donner l'info au travers des revues et livrets • En été, nous avons souhaité distribuer( les livrets PKD et ALPORT à destination des médecins de NEPHROLOGIE, j'ai rencontré à cet effet Madame le Professeur VIGNEAU et nous avons échangé sur le Tolvaptan • Josiane a participé à la réunion organisée par le CHU de RENNES sur l'installation du comité mixte des usagers • Elle a également participé à une réunion du CISS • Nous devons prochainement nous réunir pour préparer nos prochaînes actions • Josiane est greffée depuis quelques années et moi même je suis dialysée 3 fois par semaine et donc nous sommes soumises à nos aléas médicaux.



#### **JEAN-PIERRE SCHILTZ**

Bonjour, je m'appelle Jean-Pierre SCHILTZ, je suis bénévole et membre du conseil d'administration à l'AIRG-Francz depuis 15 ans, et en charge de la collecte de dons auprès des entreprises non pharmaceutiques. Cette collecte obéit à des règles spécifiques. En effet, les entreprises ne financent que rarement les associations en direct, mais délèguent cette tâche à des structures caritatives (Fondations ou Associations) qu'elles subventionnent. Ces structures sont le plus souvent animées

par leurs salariés. C'est par exemple le cas de Talents et Partage, association de solidarité des Salariés et des Retraités du Groupe Société Générale.

Pour solliciter une aide d'une entreprise, il faut alors identifier cette structure caritative, et avoir quatre informations : les objectifs de la structure, qui doivent croiser ceux de l'AIRG-France, ses axes d'intervention, afin de présenter le bon projet, sa procédure de soumission, afin de savoir comment déposer et défendre le dossier, et ses ressources, afin de demander ni trop, ni trop peu. La bonne conjonction de ces quatre éléments permet d'obtenir des subventions parfois importantes.

Ainsi nous remercions **Talents et Partage** qui a donné pour la seconde fois la somme de 5 000 €, cette fois pour la réalisation du livret sur le Syndrome Hémolytique et Urémique atypique, à paraître prochainement. N'hésitez pas à nous signaler si votre entreprise a une fondation, ou une association caritative de salariés. Nous ferons l'analyse et nous soumettrons le dossier, et grâce à votre appui nous obtiendrons l'aide nécessaire!

Contactez Jean-Pierre Schiltz, à l'adresse :

jean-pierre.schiltz@laposte.net, téléphone 06 07 51 80 34 ou à l'adresse airg-permanence@orange.fr



ASSOCIATION DE SOLIDARITÉ DES SALARIÉS ET DES RETRAITÉS DU GROUPE SOCIÉTÉ GÉNÉRALE





## → HOMMAGE à Jean MAURICE

Le Dr Gheerbrant a évoqué la vie de Jean Maurice au cours de la Journée Annuelle de Lille. Pendant que la photo du défunt était projetée sur le grand écran de l'amphithéâtre. L'AIRG-France l'en remercie bien vivement.

Nous publions ci-dessous l'article de la Voix du Nord paru lors du décès de Jean Maurice.

« Jean Maurice nous a quittés ce 29 août à l'âge de 75 ans. Son corps en avait 95, le compteur dans sa tête affichait encore 45. Il s'est endormi dans son chalet qu'il aimait tant, au pied du Mont Blanc.

Natif de Pont-l'Évêque, il entre dans le monde du travail à 14 ans et devient apprenti charcutier. Après quelques années passées à Chamonix, il s'installera comme traiteur en région parisienne, et découvrira la grande distribution chez Super Est, où il rencontrera sa femme. De leur union naîtront deux garçons. En 1981, le goût de l'aventure et de l'entreprenariat le conduit dans le Nord pour créer le 1<sup>er</sup> centre E. Leclerc du Pas-de-Calais. à Arras.

Il deviendra alors un vrai chef d'entreprise mais surtout un patron inégalable. Très aimé de ses collaborateurs, qui le surnomment « Momo », il sait mettre en avant les qualités de chacun. Jean ne met aucune barrière entre sa vie privée et sa vie professionnelle, et sa bienveillance et son empathie sont constantes, et débordantes.

Il sera un acteur incontournable de la vie du territoire Arrageois, et n'aura de cesse d'accompagner des jeunes chefs d'entreprise dans leurs projets, ou de soutenir les associations sportives ou caritatives locales.

La vie serait trop simple si elle n'était pas parfois joueuse, et Jean a joué une longue partie de cartes avec une polykystose rénale qui l'a d'abord amené en dialyse, et l'a finalement contraint à une greffe de rein en 1990. Nous ne détaillerons pas toutes les étapes et opérations qu'il a subies. Ce que vous devez retenir, c'est qu'il était « fier de faire avancer la science », que jamais il ne s'est plaint, et que les infirmières étaient toujours jolies, et sympas.

Un nouveau rein en poche, il fête ses 50 ans en 1991, et découvre les joies de la moto avec ses fils et ses neveux.

S'en suivra une foule de projets pour étendre la centrale d'achat régionale, la Scapartois, qu'il créé en 1992 et dont il sera le président pendant 17 ans. Et parrainer ses filleuls, avec toujours le même bonheur d'aider les autres à réaliser leur rêves. Ses garçons rejoindront l'entreprise, y feront leurs armes et lui donneront 5 petits-enfants.

Il perdra son épouse en 2012, des suites d'un cancer, après un combat qu'ils mèneront ensemble avec courage. Une épreuve terrible, mais qu'il surmontera, entouré de ses enfants et de ses amis. Sa plus grande fierté était la réussite de ses garçons, à qui il a su transmettre le goût du travail, et en qui il avait une confiance sans faille. Avoir croisé son chemin, de près ou de loin, a été un vrai joli cadeau de la vie. Son optimisme, sa convivialité et son courage sont un exemple pour tous. »

La famille de Jean Maurice a souhaité remplacer les fleurs et couronnes par des dons à l'AIRG-France à l'occasion de ses funérailles, afin d'être fidèle à sa générosité et permettre d'aider la recherche médicale pour combattre la Polykystose.

Le Président et le Conseil d'Administration de l'AIRG-France adressent leurs plus vifs remerciements à la famille de Jean Maurice pour l'élan exceptionnel de générosité qui a suivi son décès.

UN GRAND MERCI À TOUS LES DONATEURS!



## au Château de Maintenon

DIMANCHE 5 JUIN 2016 LE LIONS CLUB MAINTENON ALLÉE DU ROI A ORGANISÉ À L'ORANGERIE DU CHÂTEAU DE MAINTENON (EURE-ET-LOIR) UN RÉCITAL DE PIANO AU PROFIT DE L'AIRG-FRANCE.

Après une introduction de Catherine Jagu, Administratrice de l'AIRG-France et Présidente du Lions Club Maintenon Allée du Roi, Roger Pierré, Président de l'AIRG-France a présenté l'Association.

Gérard de Botton, pianiste de talent bien connu des Euréliens joue gracieusement en se mettant au service de causes caritatives ; ce dimanche ce fût pour l'AIRG-France.

Demeurant en Eure-et-Loir, Gérard de Botton a déjà joué dans différentes villes du département, de France, d'Allemagne ou encore de Suisse. Dernièrement, il a été Lauréat du concours international des pianistes amateurs à Washington USA.

Interpréter les grands compositeurs et faire partager sa passion sont les grands bonheurs de sa vie. Parmi les grands compositeurs, ses affinités vont vers Ludwig van Beethoven et Franz Schubert, mais il a un grand attachement à Jean-Sébastien Bach et, parmi les romantiques, une attirance pour Frédéric Chopin.

Les quelques 120 personnes présentes, dont plusieurs adhérents de l'AIRG-France ont été conquises par le programme de la soirée :





La sonate en ut mineur Op. 13 « Pathétique » de Ludwig van Beethoven. Les 2 Mazurka, une valse, une Polonaise, une Berceuse de Frédéric Chopin. La Barcarolle en fa # majeur OP. 60, une des dernières œuvres créatrices du compositeur Frédéric Chopin a clôturé avec brio ce récital.

Le 26 juin 2016, Catherine Jagu, Présidente du Lions Club Maintenon Allée du Roi a eu le plaisir de remettre à Michel Rocheteau, Administrateur de l'AIRG-France, un chèque de 2200 € au profit de l'association.



# → JOURNÉE MONDIALE DU REIN présence de l'AIRG-France

. EN 2016 ET 2017

La prochaine Journée Mondiale du Rein aura lieu le 9 mars 2017. Le thème retenu par l'International Federation of Kidney Foundations est « Reins et obésité : Une vie saine pour des reins sains ».



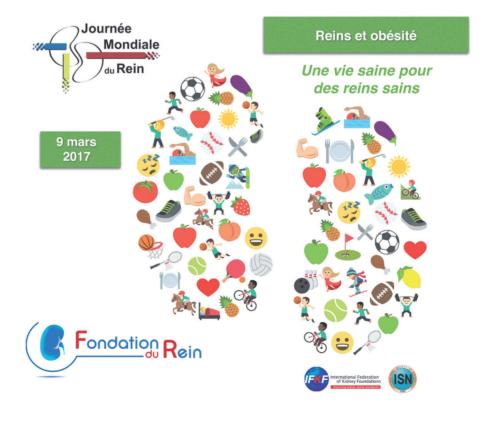


Un colloque, organisé par la Fondation du Rein en collaboration avec Aviesan (Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé), les sociétés savantes (Société francophone de Néphrologie, dialyse et



transplantation et Société de Néphrologie Pédiatrique) et les associations de patients (Fédération nationale d'aide aux insuffisants rénaux-FNAIR, Association pour l'information et la recherche sur les maladies rénales génétiques - AIRG-France, Ligue Rein et Santé, Association des malades d'un syndrome néphrotique-AMSN, Association Polykystose France et Trans-Forme), aura lieu à Paris à l'Académie nationale de médecine. Il sera libre d'accès au public. De nombreuses autres actions et événements d'information et de dépistage des maladies rénales auront lieu dans le cadre de cette journée mondiale en régions, notamment la Semaine nationale du Rein, organisée par la FNAIR. A l'occasion de cette douzième Journée Mondiale aura lieu la veille, le mercredi 8 mars 2017 à 19 h 45, le traditionnel Gala de la Fondation du Rein à la Salle Gaveau, dont les bénéfices sont destinés à financer la recherche sur les maladies rénales, où sera interprété « Le Carnaval des Animaux » de Camille Saint-Saëns sur un texte de Francis Blanche. Seront remis à cette occasion les prix et allocations de recherche aux lauréats de l'année 2017.

Comme en 2016, les bénévoles de l'AIRG-France seront sur le terrain pour seconder les équipes médicales des hôpitaux et diffuser l'information sur la prévention de l'insuffisance rénale. Les voilà tous réunis sur le terrain l'année dernière Pour aller au contact des gens partout en France.



# CONGRÈS NÉPHROPATHIE à igA Tours 2016

. LE 14<sup>ème</sup> CONGRÈS INTERNATIONAL

(Le 14ème congrès international sur la néphropathie à IgA ou maladie de Berger s'est tenu à Tours du 15 au 17 septembre 2016. L'évènement était organisé par le CRI (Centre de Recherche sur l'Inflammation) de Paris, son directeur Renato Monteiro, et sa collaboratrice chercheuse PhD Laureline Berthelot, dans le cadre du réseau international (The International IgA Nephropathy Network IIGANN). Ce congrès a lieu tous les 2-3 ans depuis 1983 afin d'encourager la collaboration internationale en recherche clinique et fondamentale dans la néphropathie à IgA.

Plus de 100 médecins et chercheurs se sont réunis pour échanger sur les dernières données concernant la maladie de Berger.

Les équipes de recherche sont venues du monde entier : USA, Japon, Chine, Hong Kong, Canada, Royaume-Uni, Suède, Pays-Bas, Italie, République tchèque, Allemagne, et France bien sûr, ainsi qu'un intervenant islandais de l'Agence européenne des médicaments (EMA).

L'AIRG-France a tenu un stand pendant l'évènement afin d'informer son réseau d'adhérents et de communiquer sur ses actions auprès des médecins. Nous vous rappelons que le livret AIRG-France sur la néphropathie à IgA est disponible à cette adresse :

http://www.airg-france.fr/les-livrets/

Les principaux sujets abordés concernent les processus responsables du développement de la maladie (pathogénèse), les bio marqueurs de prévision de l'évolution de la maladie, et l'innovation thérapeutique.

En détail, les présentations se sont succédées sur les thèmes suivants :

- Recherche fondamentale sur le fonctionnement de la maladie :
  - origine, caractéristiques, quantité et localisation de l'IgA anormale
  - création des complexes à IgA
- fixation des complexes sur les cellules du rein et impact local
- Recherche sur les facteurs génétiques
- Recherche sur le rôle des flores buccales et intestinales dans la maladie :
  - étude de la composition de ces flores et comparaison avec des personnes non malades
  - rôle des amygdales
  - rôle du gluten
- Recherche sur les traitements adaptés, études cliniques, réactions des patients en fonction des protocoles de traitement :
  - intérêt des corticoïdes (immunosuppresseurs) en supplément des traitements néphro-protecteurs
  - études sur de nouveaux médicaments en cours de test
- Marqueurs et facteurs de risque pour l'évolution de la maladie, aide à la décision sur le choix du traitement :
  - protéinurie, tension débit de filtration glomérulaire
  - classification d'Oxford (score évaluant la sévérité de la maladie à travers l'observation des cellules rénales)
  - question de l'intérêt de biopsies itératives.



### **ASSOCIATION**

## → LES AIRG EN 2016 AIRG-Belgique



Dimanche 9 octobre 2016, notre 10<sup>ème</sup> Journée Annuelle commence. Il est 9 heures et les premières personnes arrivent déjà, sous un magnifique soleil automnal. Nous sommes tous prêts à les accueillir avec une collation pour cette belle et longue journée. Beaucoup de monde cette année, plus que les autres années, nous avons dû ajouter des chaises dans la salle. Gros succès déjà.



Le programme débute avec une conférence du ministre wallon de la Santé, Maxime Prévot, pour apporter son soutien aux patients : « Son utilité n'est plus à démontrer. Elle est indispensable puisque pas moins de 12 000 personnes souffrent d'une maladie rénale génétique en Belgique, précise le Ministre. On dénombre une quarantaine de maladies rénales génétiques comme la polykystose rénale autosomique dominante au syndrome d'hémolyse urémique atypique, maladie ultra-rare. » Monsieur Prévot insiste également sur l'importance de notre mission d'information dans l'association. Merci à lui de consacrer une partie de son dimanche matin à nous rejoindre et à mettre en avant notre association pour ses 10 ans. La matinée se poursuit avec la présentation sur la PKD, toujours très demandée suivie d'une conférence présentée par deux psychologues spécialisées sur leurs relations avec les enfants malades et leur famille. Un discours très précis et complet sur le conseil génétique prolonge la matinée ainsi qu'un beau témoignage toujours aussi instructif et émouvant. 12H20 : l'apéritif nous attend sur la terrasse ensoleillée suivi du buffet tant attendu. Un effort est toujours fait dans le choix des aliments afin que nos patients puissent également en profiter malgré leur régime strict. Une bonne heure à table à échanger dans une ambiance générale excellente et à faire connaissance avec des patients atteints des mêmes maladies et des mêmes tracas au quotidien. Chacun recevra un sac au nom de l'AIRG-Belgique en souvenir de nos 10 ans. L'après-midi continue avec le point sur le traitement de quelques maladies et les évolutions depuis un an, ainsi qu'une conférence sur la maladie de Gitelman (« Que retenir des conférences de consensus sur Gitelman et sur les communs dénominateurs des maladies rénales génétiques ? ») présentée par un de nos administrateurs. Pour suivre, un deuxième témoignage de qualité et d'émotion nous tient en haleine avant d'entamer les ateliers (un atelier pour la PKD, un atelier pour les enfants malades, un atelier pour les adultes malades). L'occasion réelle de rencontrer et de poser des questions directement aux néphrologues et/ou généticiens ainsi que de partager notre expérience personnelle avec d'autres malades et leurs familles. Pour clôturer notre Journée Annuelle, notre président nous propose un point sur l'AIRG-Belgique du passé au futur, l'évolution à travers les 10 ans. Pendant cette journée, un atelier consacré aux enfants a lieu dans une salle annexe avec une jeune fille qui les aide à bricoler. Si bien qu'à la fin de la journée, elles ont pu présenter leurs œuvres à la vente (cup-cakes décorés, bougeoirs...). Merci à tous pour votre participation et votre implication à ce beau succès, que ce soient les orateurs, les patients, le Ministre, les enfants et leur atelier, l'équipe de l'AIRG-Belgique, les témoins...

### Rendez-vous l'année prochaine, notez déjà la date du 15 octobre 2017!



Article écrit par Anne-Sophie van Turenhoudt, vice-présidente AIRG-Belgique

### **ASSOCIATION**





## → AIRG-SUISSE Assemblée Générale 2016

. PAR STÉPHANIE SÉNÉCHAL - PRÉSIDANTE AIRG-SUISSE

Stéphanie Sénéchal

C'est à Vaux-sur-Morges, pas très loin des rives du lac Léman, que l'AIRG-Suisse a tenu son assemblée générale le 30 avril 2016.

Des patients enfants, adultes, des familles, des néphrologues avaient fait le déplacement pour assister comme chaque année à cette belle rencontre.

Après avoir réalisé le bilan de l'année écoulée, très riche avec l'organisation de différents évènements tels que :

- la course des héros à Lyon,
- la participation au congrès de la Société suisse de néphrologie qui a permis de rencontrer des sponsors tels que la firme Otsuka qui financera l'édition des livrets sur la PKD en allemand,
- le financement de deux nouveaux livrets sur la cystinurie et les hyperoxaluries primaires,
- un atelier Eprouvette organisé par l'Université de Lausanne.

Le bureau pouvait présenter le programme 2016 dont le thème majeur était la décision de financer les deux projets de recherche suivant :

- 1 « Role of MEMO in modulating mineral metabolism »: le laboratoire du Prof. Bonny explore le rôle de plusieurs gènes participant à la réabsorption du calcium et de l'acide urique par les reins et impliqués dans des maladies rénales de type calculs ou tubulopathies. Le laboratoire a aussi participé à l'identification d'un nouveau biomarqueur urinaire de la formation de kystes rénaux. Dernièrement, un gène dont l'invalidation chez la souris mène à un vieillissement précoce, une insuffisance rénale et un phénotype osseux complexe a été étudié par ce laboratoire. Ce projet a été présenté par le Dr Mathias Moor.
- 2 « Epigenetic regulation of genes involved in the development off chronic kidney disease and hypertension endothelial progenitor cells dysfunction in a rodent model of intrauterine growth restriction »: Le laboratoire du Prof. Simeoni s'intéresse aux mécanismes épigénétiques sous-tendant les origines précoces, au cours du développement, de l'état de

bonne santé ou du risque de maladie chronique à l'âge adulte, en particulier l'insuffisance rénale chronique. L'équipe a pu ainsi mettre en évidence, sur des modèles animaux, l'influence de la nutrition maternelle et postnatale précoce sur la structure et la fonction rénale, les variations induites sur le transcriptome et les effecteurs épigénétiques. Vu l'importance de la structure micro-vasculaire de cet organe, l'équipe s'est employée également à mettre en évidence le rôle du contexte périnatal sur la fonction angiogénique liée aux progéniteurs endothéliaux circulants. Ce projet a été présenté par le Dr Catherine Yzydorczyk.

Je vous laisse découvrir ces projets de recherche, qui ont été financés dans les pages suivantes.

Cette année, notre assemblée générale fut fidèle aux autres années : un moment privilégié fait de rencontres, d'échanges avec des patients, familles de patients et médecins.

Je me réjouis, avec l'ensemble du comité, de préparer d'ores et déjà l'Assemblée Générale de 2017. ■



De Gauche à Droite : Mathias Moor, Catherine Yzydorczyk, Jean-Pierre Guignard, Umberto Simeoni

Stéphanie Sénéchal







## → WORLD KIDNEY DAY Berne, Suisse, le 10 mars 2016

. PAR LE PROFESSEUR JEAN-PIERRE GUIGNARD - PRÉSIDENT DU CONSEIL SCIENTIFIQUE AIRG-SUISSE



L'AIRG-Suisse était présente à Berne le 10 mars 2016 pour assister à la célébration du World Kidney Day, organisée par Bruno Vogt et Uyen Huynh-Do, professeurs à l'Hôpital universitaire de Berne. Pour célébrer cette journée exceptionnelle, les organisateurs avaient choisi le salon Trianon du prestigieux Hôtel Schweizerhof.



La première partie du programme était consacrée aux patients et à trois de leurs associations qui avaient accepté de présenter leurs buts, leurs préoccupations et leur espoir en un futur meilleur.

L'une de ces associations était l'AIRG-Suisse, représentée par sa présidente, **M**<sup>me</sup> **Stéphanie Sénéchal**.

L'AIRG-SUISSE: la mission de Stéphanie, était de présenter l'AIRG-Suisse, dont la seule section est pour l'instant la section francophone. Stéphanie a donc fait l'historique de la création de la branche suisse de l'AIRG en 2004, avec l'aide sympathique et efficace de Jacques Vignaud, secrétaire d'AIRG-France.

Elle a précisé les buts de l'AIRG : favoriser l'information sur les maladies rénales génétiques ; soutenir les patients et leurs familles ; rechercher des fonds pour financer des projets de recherche dans les domaines des maladies concernées ; donner la paroles aux patients en les encourageant à parler de leurs réussites et de leurs difficultés face à la maladie

Stéphanie a ensuite annoncé le projet, déjà financé, de traduire en allemand le livret sur la polykystose autosomale dominante, encourageant ainsi la création d'une section suisse alémanique de l'AIRG, Stéphanie a terminé son diaporama en faisant défiler quelques photos de la magnifique fête des 10 ans de l'AIRG-Suisse à l'Hôtel Tralala à Montreux, propriété de l'une de ses secrétaires, Estelle Mayer. « Une telle fête, ça vous fait pas envie » a-t-elle conclu!

Pour clore cette première partie, le **Prof. Rudolf P. Wüthrich** de l'Hôpital universitaire de Zürich avait pour mission d'introduire la discussion sur la maladie rénale la plus fréquente, la maladie polykystique rénale dominante. Il rappela que chez la moitié des patients, cette maladie évolue vers son stade terminal avant l'âge de 60 ans, et que 10% des patients en dialyse chronique le sont en raison d'une polykystose rénale. Si aucun traitement causal n'existe pour le moment, un certain nombre de médicaments sont actuellement en cours d'investigation.

Parmi ceux-ci, les antagonistes de récepteurs de l'hormone antidiurétique (ou vasopressine), donnent des résultats prometteurs.

Dans la deuxième partie, des spécialistes renommés ont discuté en détail des néphropathies kystiques, de leurs conséquences et des traitements en cours d'investigation. La polykystose hépatique faisait également le sujet d'une présentation très attendue.

Le Prof. Olivier Devuyst, de l'université de Zürich, a décrit avec précision le rôle de l'hormone antidiurétique dans la formation et la croissance des kystes rénaux. Puisque cette hormone est impliquée dans la pathogénèse des kystes, l'utilisation d'antagonistes de ses récepteurs pour en freiner le développement semble rationnelle.

Les premiers résultats obtenus par l'administration de l'un de ces agents, le tolvaptan, pendant trois années, indiquent qu'il ralentit la croissance des kystes et qu'il freine le déclin de la filtration glomérulaire.

### **ASSOCIATION**



Les effets secondaires ne sont pas négligeables, et le bilan global des avantages et des risques reste à faire.

La **Prof. Myrte Neijenhuis** de l'Université Radboud à Nimègue en Hollande a exposé la situation où les kystes hépatiques prédominent ou sont la source de complications graves. Une hépatomégalie excessive est l'une de ces complications. Une fibrose hépatique et/ou une dilatation segmentaire des canaux biliaires est parfois observée.

La chirurgie permet une exérèse de kystes volumineux et symptomatiques. Mais les bénéfices d'une approche chirurgicale doivent être bien soupesés avant tout traitement chirurgical. L'effet bénéfique d'analogues de la somatostatine est en cours d'investigation.

Les premiers résultats à 2 ans suggèrent que ces agents pourraient diminuer la croissance des kystes hépatiques, diminuer aussi le volume total des reins kystiques.

Pour terminer ce tour d'horizon, le **Prof. Guido Beldi** de l'Inselspital à Berne a décrit les résultats et problèmes de la transplantation rénale lors de maladie polykystique des reins.

La présence éventuelle d'un anévrisme cérébral, ou d'une atteinte hépatique doit faire partie du bilan pré-greffe. Les résultats de la transplantation rénale sont excellents, et le volume des reins natifs diminue souvent après la greffe. Ce qui n'est pas le cas des kystes hépatiques qui continuent de croitre. Un traitement par un analogue de la somatostatine peut alors être envisagé.

L'assistance très nombreuse a pressé de questions les orateurs, avant de poursuivre les discussions autour d'un buffet dont la qualité rivalisait avec celle des orateurs. Les **Prof. Bruno Vogt** et **Uyen Huynh-Do** ont été longuement applaudi pour l'excellence de l'organisation de cette Journée Internationale du rein. Merci à eux deux.

Pr Jean-Pierre Guignard, Lausanne



## → AIRG-ESPAGNE Journée annuelle

. LE 26 NOVEMBRE 2016



Accueilli avec chaleur par la présidente Carmen Caballero et le docteur Roser Torra ainsi que par d'autres amis espagnols je me sens tout de suite en famille et après avoir dégusté le café d'accueil je prends connaissance du programme de la journée particulièrement attrayant.

Après l'allocution de Bienvenue de Carmen Caballero toute empreinte de simplicité et de gentillesse débutent les exposés scientifiques par :

#### La session 1 sur les sujets généraux

- L'importance du régime alimentaire dans les maladies rénales chroniques
- La transplantation rénale
- Conseils pour la gestion de l'incapacité
- Le rôle de l'infirmière face aux problèmes engendrés par les maladies rénales héréditaires

Après la pause café la session 2 traitait des nouveautés dans les maladies rénales héréditaires :

• Où en est-on dans la PKD ?

- Nouveautés dans la cystinose, résumé du Congrès de Valence
- Nouveaux aspects thérapeutiques dans le S. d'Alport
- Etat actuel du traitement de la maladie de Fabry
- Traitement de la sclérose tubéreuse de Bourneville
- Nouveautés dans le rachitisme hypophosphatemique

Le repas programmé vers 14h30 nous a permis de déguster des tapas délicieuses et de renouer des liens amicaux avec plusieurs personnes de l'Association.

Après le repas, la parole à été donnée a des fédérations espagnoles comme la FEDER fédération espagnole des maladies rares. J'ai pu ensuite présenter un power point qui résumait rapidement l'action de l'AIRG-France et qui se terminait par l'évocation des ERN les Réseaux européens de Référence lancés dernièrement par Daniel Renault, Président de notre FEDERG. Les Ateliers par pathologies ont terminé cette belle journée instructive et amicale.

Jacques Vignaud, AIRG-France



De Gauche à Droite: Luis Bou, Carmen Caballero, Lourdes Sanz, Roser Torra, Jacques Vignaud, Naval Espasa, Montse Bou

### **ASSOCIATION**



Daniel Renault

## INTERVIEW DE DANIEL RENAULT PRÉSIDENT DE LA FEDERG sur ERKNET Réseau de références des maladies rares en Europe

LE RÉSEAU EUROPÉEN DE RÉFÉRENCES DES MALADIES RÉNALES RARES EST NÉ LE 15 DÉCEMBRE 2016

Le conseil des pays membres de la commission de l'Union Européenne a approuvé, lors de sa réunion du 15 décembre 2016, 23 réseaux européens de références sur les maladies rares.

En quoi et pour qui est-ce une bonne nouvelle?

Comment cela va-t-il se traduire pour les patients ? Nous faisons le point sur ce sujet important avec Daniel Renault, Président de FEDERG. Fédération Européenne des associations de patients affectés par les maladies rénales génétiques. FEDERG a été initiée par les AIRG européennes en 2010 et créée officiellement en 2014, son siège est à Bruxelles.

Néphrogène : l'initiative de la commission européenne autour des ERN, quelle en est l'origine?

DR: A l'origine des réseaux de références européens pour les maladies rares (ERN), il y a un objectif de solidarité: favoriser l'accès aux soins à tous les patients de l'EU. Ce n'est pas nouveau, il y a eu à cet égard la directive 2011/24/UE relative à l'application des droits des patients en matière de soins de santé transfrontaliers. Cette directive couvre toutes les maladies – rares et non rares.

Elle prévoit les conditions de déplacement des patients dans d'autres pays de l'EU, lorsqu'ils ne peuvent avoir accès à des soins appropriés dans leur pays. Les premières années d'applications de la directive de soins transfrontaliers font pour autant état d'un bilan mitigé, la prise en charge étant un goulet d'étranglement difficile à contourner.

Il était clair par ailleurs que vis a vis des problèmes spécifiques des maladies rares, la directive était dès l'origine insuffisante pour améliorer le parcours de soins, en particulier la première phase à savoir le diagnostic. C'est là où l'ERN prend toute sa dimension. Et puis il y a du mimétisme positif : l'idée de réseaux européens s'est développée à partir des succès rencontrés dans des initiatives nationales.

Certains pays, dont la France, ont développé en matière de maladies rares une toile nationale alliant centres de références, centre d'expertise délocalisés de telle sorte à permettre un parcours de soin (Diagnostic, pronostique et traitement) identique en qualité que l'on soit au centre d'une grande ville ou en zone rurale. C'est maintenant formalisé dans une filière ORKYD qui depuis cette année, structure en réseau les initiatives du secteur.

Ainsi le niveau européen vient-il étendre ce qui se fait de mieux dans certains pays avancés. Notons que c'est aussi le cas des plans nationaux pour les maladies rares qui sont maintenant étendus à tous les pays européens. La France a joué sur ce plan un rôle pionnier. C'est un peu quand l'Europe se construit par le haut, c'est-à dire, par du mimétisme positif au service d'un objectif de solidarité et d'équité pour tous les citoyens européens.

### Lexique des acronymes

→ ERN: European Reference Network - E-Pag: European Patient Advocacy Group - EURORDIS: Rare Diseases Europe - ERKNET: European Rare Kidney Network - EUCERD: European Union Comittee of Experts on Rare Diseases - HCPs (Health Care Providers)



Néphrogène : Alors en quoi l'ERN va-t-il être différent de la directive sur les soins transfrontaliers?

DR: l'ERN est différent par son objectif « un soin de qualité pour tous » au sein de l'EU. Cela vise la solidarité, le « pour tous » et l'efficacité, l'amélioration de la qualité. On a donc affaire à un double processus : d'une part étendre et d'autre part améliorer les soins ; et les deux se nourrissent l'un de l'autre.

La pratique est différente aussi : ce n'est plus le patient qui se déplace comme dans la directive mais l'expertise qui se transfert, se diffuse pour atteindre ceux qui en ont besoin : les professionnels de santé au niveau local dans les centres d'expertises et les patients. Pour autant les deux approches, Soins transfrontaliers et ERN ne sont ni en opposition ni en compétition, bien au contraire elles apparaîtront vite fortement complémentaires. Une partie des difficultés du transfrontalier (financement) peut être résolue par l'ERN. En effet celui-ci doit logiquement conduire à une réduction et une plus grande sélectivité des besoins en soins transfrontaliers.

Un financement lorsque des soins transfrontaliers sont nécessaires sera plus facile à couvrir lorsqu'il aura obtenu l'aval d'un réseau de références. La commission santé de l'EU, a conçu ce projet ERN autour des maladies rares en définissant 21 domaines pathologiques spécifiques. L'un de ces domaines concerne les maladies rénales rares. La démarche a été largement débattue depuis 2012 au sein d'un comité multipartite (EUCERD) où les patients étaient représentés.

Je voudrais profiter de l'occasion pour rappeler l'influence déterminante d'EURORDIS dans le processus en cours.

Néphrogène : Très concrètement comment l'ERN sera-t-il constitué ?

DR: Pour nous en France, c'est facile d'imaginer ce que cela pourra être: vous prenez ORKYD et vous le dilatez à l'échelle européenne: un réseau de centres de références organisés par spécialités en connection avec les centres locaux d'expertise. Le réseau de maladies rénales rares, ERKNET, est composé de 38 centres de références appelés HCPs (Health Care Providers).

La France participe avec 5 centres (Paris Necker/ Tenon/Henri Mondor; Toulouse et Lyon). Le projet ERKNET est coordonné par Franz Schaefer Néphrologue pédiatre de l'Université de Heidelberg. Le réseau va travailler sur l'élaboration de parcours de santé pour les maladies rénales rares et sur la meilleure façon de faire circuler l'expertise au sein de ce réseau pour le rendre efficace. Dans ERKNET, la structuration se fera autour de 10 sousgroupes correspondant à des types d'affections ou d'interventions.

En pratique cela veut dire qu'il y aura un sous-groupe pour les grandes pathologies que nous connaissons : ALPORT, Syndrome Néphrotique, Polykystose, Cystinose, SHUa, CAKUT, Bartter et Gitelman. Il y aura également deux groupes transversaux pédiatrie et dialyse d'une part, et greffes pédiatriques d'autre part. Les centres de références du réseau participeront à ces sous-groupes en fonction de leur spécialité. Les patients seront représentés dans tous les sous-groupes.

Néphrogène : Vous dites « maladies rares » quid des « maladies génétiques » ?

DR: Les professionnels considèrent que dans leur très grande majorité, les maladies rénales rares sont d'origine génétique.

En ce qui concerne le réseau ERKNET nous avons comme maladie rare à dominante non génétique le syndrome néphrotique et comme maladie génétique à la limite du seuil des maladies rares, les maladies polykystiques.

Le projet ERKNET inclut pleinement ces deux pathologies. En écho à cette approche, notre fédération FEDERG a pris très vite la décision en 2015 d'élargir son champ aux maladies rénales rares.

Néphrogène: Vous dites « un soin de qualité pour tous » est l'objectif central des ERN. Comment cela va-t-il se traduire en pratique et concrètement que peuvent attendre les patients en France de cette initiative?

DR: Il est clair que ceux qui vont bénéficier le plus des ERNs sont ceux qui n'ont pas accès à l'heure actuelle à un parcours de soin de qualité et/ou bien déterminé. Il s'agit bien de faire œuvre de solidarité à l'échelle européenne. Il suffit de se souvenir de ce que nous avons connu nous il y a 30 ans, la détresse, l'incertitude du diagnostic, l'absence de traitement, .... pour imaginer combien le projet peut apporter aux européens vivants dans des pays où les soins pour les maladies rares ne sont pas encore suffisamment organisés.

Mais le projet est utile pour tous les patients d'Europe. D'abord il va améliorer la connaissance sur ce qu'est un parcours de soin de qualité, en intégrant mieux la voix des patients et la dimension de « parcours de santé ».

On sait que la qualité de vie des patients en insuffisance rénale est critique pour l'équilibre de leur vie et leur développement lorsqu'ils sont jeunes. Au delà du développement potentiel de techniques novatrices soignant ou retardant la dégradation de la fonction rénale, il y a des aspects comme l'accès aux traitements de l'insuffisance rénale (dialyse, greffe) qui sont déterminants dans les parcours de soin et de santé. Ils sont au cœur de ERKNET.

Ensuite il va permettre de mieux investir la complexité de certaines maladies rares, de regrouper des cas de maladies ultra-rares afin de mieux les étudier. Il va aussi susciter une forte intégration entre la recherche, la clinique, la génétique et les traitements de nouvelles générations.

En reliant mieux les patients et l'expertise entre elles, on crée les conditions de l'émergence d'une infrastructure efficace permettant à la recherche de tabler sur des masses critiques de patients, avec niveau d'information clinique standardisé et sur des biobanques de taille suffisante.

On sait combien l'industrie pharmaceutique est en demande d'une infrastructure opérationnelle permettant d'envisager des essais cliniques robustes. Il faut voir le processus comme une double circulation : 1) l'expertise en tant que savoir consolidé va circuler jusqu'au patient et 2) l'intégration de l'expérience en remontant le circuit va produire un nouveau savoir.

### Néphrogène : Quel est le rôle des associations de patients dans un ERN ?

DR: Le rôle des organisations de patients a été reconnu dès l'origine comme déterminant pour les ERN. Il s'agit de « parcours de soin pour les patients », ces derniers ont leur mot à dire.

ERKNET a fait et fera une large place aux patients dans son projet et sa mise en œuvre. Nous avons eu la chance en ce qui concerne les maladies rénales d'avoir une seule organisation FEDERG qui couvre entièrement le champ d'ERKNET – pour certains autres réseaux l'intégration est moins facile en raison d'un nombre élevé d'associations qui n'ont pas l'expérience de travailler ensemble.

Cet avantage nous a permis dès 2015 et sans attendre les directives de la commission, d'être proactif pour rassembler toutes les associations européennes du domaine rénal rare ou génétique.

FEDERG, au nom des patients, a ainsi contribué à l'élaboration du projet avec les rédacteurs néphrologues. Dans la mise en œuvre du projet, notre implication portera en particulier sur la caractérisation des parcours de santé, les protocoles de transition (enfant-adolescent-adulte), les aspects suivis des impacts dans les pays auprès des patients, les aspects éthiques, le développement des capacités des patients dans les études sécurité et qualité des soins et enfin le développement d'infrastructure de recherche (registres, biobanques).

Et bien entendu notre rôle sera en permanence d'assurer un lien fort et réactif entre les patients sur le terrain et la structure de gestion du réseau. Nous sommes donc impliqués dès le départ sur le projet ERKNET, d'abord en tant que FEDERG puis plus formellement sous l'angle de l'E-Pag. L'E-Pag est le European Patient Advocacy Groups qui formalise la participation des patients au processus du réseau. Les élections des représentants des patients dans ERKNET ont eu lieu au printemps 2016 : Claudia Sproedt et moi-même avons été élus représentants (respectivement vice-Chair et Chair de FEDERG).

Néphrogène : En tant que président de FEDERG, quelle est votre appréciation sur ce nouveau réseau européen ?

DR: Une très grande satisfaction car au delà des points forts du projet que je viens de présenter, c'est celle de voir l'idée d'une fédération européenne des maladies rénales génétiques prendre toute sa dimension, sa justification à travers ce projet. De nombreuses associations qui ont rejoint l'initiative

FEDERG se demandaient bien à quoi cela pouvait servir. Seules les AIRGs d'Europe et quelques autres associations étaient pleinement convaincues de l'importance de s'associer au niveau européen pour créer un partenaire clef pouvant participer à l'élaboration et à la mise en œuvre des politiques de santé en tant que représentant des patients.

ERKNET est l'exemple parfait de la justification de la démarche initiée par l'AIRG-France il y a quelques années. Nous sommes entrés dans l'ERN unifié, avec un fonctionnement bien rôdé à la démocratie associative. C'est un avantage énorme.

Je dois quand même dire que FEDERG est active dans bien d'autres domaines (projets de recherche, forum, établissement de guides de bonnes pratiques, participation à EURORDIS et RDI (international)..) mais l'ERN est aujourd'hui et pour les années à venir une activité centrale pour nous.

Néphrogène : Comment le projet s'est-il développé et quelles en ont été les difficultés?

DR: Deux éléments ont été critiques pour ERKNET, d'abord l'existence d'une longue tradition de projets de recherche au niveau européen, EURenOmics coordonné par Franz Schaefer, étant l'un des derniers. Les chercheurs, cliniciens, généticiens et les patients ont l'expérience de travailler ensemble.

Ensuite au niveau des patients, l'existence et la légitimité de FEDERG nous a permis d'être immédiatement opérationnel pour organiser l'implication des patients dans la rédaction du projet. Il fallait faire vite car les textes de l'appel à projet datent de fin 2015 et il fallait proposer un projet en Juin 2016.

 $\bigcirc$ 

Autre élément critique, la mise en place des ERNs n'est associée à aucune mesure de financement spécifique. Les activités devront être financées par les états membres.

Il faut voir cette absence comme un gage de la sincérité des instituts impliqués, la motivation de la participation n'est pas financière mais vise à contribuer à un projet européen intégré.

Et puis il y a les difficultés dans la constitution des dossiers par centre. Il faut rendre hommage aux membres actifs des instituts partenaires du réseau qui se sont mobilisés pour préparer les dossiers d'évaluation, rassembler une documentation complexe pour obtenir la validation en tant que centre.

Je pense en particulier aux centres français qui sortaient à peine d'une longue démarche similaire pour ORKYD et à qui on a demandé de tout reprendre à zéro. Car bien entendu un simple copié collé ne marche pas à l'échelle européenne.

Néphrogène : Parlons du futur : tout est en place OU tout est à construire ?

**DR** : Tout est à construire ! Le projet est approuvé, les instituts participants ont été validés.

Tout reste à faire, 2017 devrait constituer une année de mise en marche : organisation, contenus, processus, beaucoup de choses sont à préciser par les partenaires. Il est aussi prévu un phasage dans la mise en œuvre.

Au niveau FEDERG, nous avions anticipé l'approbation du projet et programmé depuis deux mois une réunion des associations le 5 mars 2017 à Amsterdam. Toutes les associations de maladie rénales rares et/ ou génétiques sont invitées afin de devenir acteur d'ERKNET.

Au niveau EU, l'inauguration Officielle des ERNs se fera les 8, 9 et 10 mars 2017 à Vilnius, Lithuanie. Quant à ERKNET, son lancement effectif est prévu les 23 et 24 mai 2017 à Heidelberg.

### **ASSOCIATION**

## → MONASH - UNIVERSITY Utilisation de cellules souches dans le syndrome d'Alport

. PROJET DU PR SHARON RICARDO (MONASH UNIVERSITY AUSTRALIE) SÉLECTIONNÉ EN 2016 SUITE À L'APPEL D'OFFRE DE L'AIRG-FRANCE SUR LE SYNDROME D'ALPORT

Utilisation de cellules souches pluripotentes induites (iPS) dans le syndrome d'Alport : modélisation des maladies rénales héréditaires affectant le collagène, détermination des mécanismes génétiques et développement de nouveaux traitements spécifiques.

#### RÉSUMÉ

Le syndrome d'Alport est une maladie héréditaire qui provoque des lésions rénales chroniques à la suite de mutations du collagène. Ce projet de recherche va s'appuyer sur notre expertise dans les cellules souches, la modélisation des maladies du rein, la biologie des podocytes et la néphrologie, pour générer des lignées multiples de cellules souches provenant de patients atteints de syndrome d'Alport. Le projet va nous permettre d'examiner comment les mutations fauxsens et non-sens du collagène conduisent à la maladie rénale. Le podocyte du rein, qui régule la filtration rénale, est la principale cellule endommagée chez les patients atteints du syndrome d'Alport.

Dans cette étude, pour développer un modèle cellulaire de syndrome d'Alport lié à l'X, des podocytes seront générés en utilisant des cellules souches dérivées de la peau de patients atteints de syndrome d'Alport et des sujets contrôles indemnes de syndrome d'Alport.



Cette approche est rendue possible à la suite de la découverte récente de la capacité de reprogrammation des cellules adultes en vue de générer des cellules souches pluripotentes induites (iPS) (Voir document de référence). Nous allons générer une banque de lignées de cellules iPS du syndrome d'Alport qui conserveront des corrélations génotype-phénotype cruciales.

Nous allons ensuite utiliser ces lignées cellulaires comme un outil pour comprendre comment les mutations provoquent le syndrome d'Alport, et pour développer des tests modificateurs de la maladie pour étudier l'effet des anomalies génétiques sur la synthèse du collagène et des fonctions en aval des mutations Alport. L'étude va consister ensuite à introduire des podocytes issus des iPS dans des modèles de souris du syndrome d'Alport pour évaluer la capacité à remplacer les cellules rénales défectueuses et améliorer la fonction rénale.

À long terme, la transplantation autologue de cellules de rein dérivées du patient (iPS) et corrigées des défauts génétiques sous-jacents représente une approche novatrice pour le traitement et le remplacement des cellules du rein. La modélisation des cellules malades (iPS) va ouvrir de nouvelles voies pour des traitements thérapeutiques ciblés. La génération de podocytes spécifiques issus d'iPS des patients atteints d'une maladie rénale héréditaire sera intégrée dans nos platesformes de dépistage en génétique clinique, c'est une approche novatrice qui relie les découvertes scientifiques à la santé de la population.

Document de référence présentant les concepts autour des cellules souches : Spécial Néphrogène n° 57 Juillet 2013 accessible sur le site AIRG-France)



### AIRG-France et son conseil scientifique

Dans le cadre de l'année 2016 dédiée par l'AIRG-France à la Recherche médicale nous ouvrons dans ce numéro une nouvelle rubrique scientifique de Néphrogène. Vos contributions à la Recherche déjà importantes ont été amplifiées en 2016 et nous vous en remercions vivement. Notre Conseil Scientifique vous donne dans cette rubrique de nouvelles réponses en enrichissant le journal d'une perspective centrée sur vos attentes. L'objectif de cette première série d'articles, appelée à se renouveler, est de toujours mieux vous informer sur l'état de la Recherche sur les maladies rénales génétiques qui vous touchent tous et leurs traitements. NDLR





Pr Eric Lechevallier

## → MANIFESTATIONS RÉNALES de la Sclérose Tubéreuse de Bourneville : diagnostic clinique, radiologique et prise en charge

. PAR LE PR ERIC LECHEVALLIER - CHEF DU SERVICE D'UROLOGIE ET TRANSPLANTATION RÉNALE HÔPITAL LA CONCEPTION - 147 BD BAILLE - 13385 MARSEILLE



Cette affection est responsable de l'apparition de tumeurs le plus souvent bénignes (hamartomes) dans de multiples organes avec des degrés de gravité variable. Les reins sont parmi les organes les plus concernés, notamment à l'âge adulte. L'atteinte rénale de la STB fait le pronostic de la STB à l'âge adulte. La mutation TSC2 est la plus fréquente et est responsable d'une importante sévérité des atteintes rénales, en particulier dans le cas du syndrome des gènes contigus avec TSC2/PKD1 (1/20 cas).

L'atteinte rénale de la STB est un des 11 critères majeurs du diagnostic clinique de la STB. L'atteinte rénale de la STB est représentée principalement par les angiomyolipomes (critère majeur), et les kystes rénaux (critère mineur), et plus rarement par les cancers du rein, l'insuffisance rénale et l'hypertension. Compte tenu de leur fréquence et de leur sévérité, le dépistage et le suivi des lésions rénales sont indiqués chez tous les patients ayant une STB. L'évaluation rénale initiale doit permettre de conseiller la famille et le patient et de planifier le suivi et la prise en charge (type d'imagerie, rythme, traitement prophylactique).

#### ANGIOMYOLIPOMES RENAUX

Les angiomyolipomes (AML) rénaux concernent près de 80% des sujets atteints de STB. Il s'agit de tumeurs béniques constituées de vaisseaux sanguins fragiles (angio-), de fibres musculaires (-myo-) et de tissu graisseux (-lipome) dans des proportions variables. Dans le cas de la STB, les AML rénaux sont multiples et bilatéraux. Ils apparaissent à la puberté et sont d'évolution lente (croissance : 5 mm/an). Ils sont responsables de gros reins, déformés, parfois sensibles. Ils ne sont pas directement responsables d'altération de la fonction rénale. Lorsqu'ils sont très volumineux ils peuvent être responsables de gêne abdominale pouvant rendre la vie quotidienne difficile. La contraception orale pourrait favoriser la croissance des AML rénaux. Leur principale complication est le saignement aigu responsable soit de sang dans les urines (hématurie), soit d'une hémorragie interne par rupture des vaisseaux de l'angiomyolipome, avec pâleur du visage, sueurs, douleur rénale aiguë importante, baisse de tension, malaise, accélération du pouls. Cette complication grave nécessite une consultation hospitalière en urgence.





### **QUOI DE NOUVEAU?** RECHERCHE AIRG-France et son conseil scientifique

Le risque de saignement des AML rénaux est important pour les AML de plus de 4 cm, lorsqu'il existe des vaisseaux anormaux fragiles vus au scanner (micro-anévrismes de plus de 5 mm), en cas de grossesse, d'AML devenus douloureux, d'AML augmentant rapidement de taille. Il existe des variants des AML représentés par les AML épithélioïdes. Ils sont constitués de cellules épithéliales atypiques et pourraient avoir une évolution maligne. Ils sont suspectés en imagerie (échographie, scanner, IRM) comme étant des tumeurs rénales avec peu de tissu graisseux. Ils représentent une indication de biopsie percutanée puis de traitement local (ablation chirurgicale ou ablation thermique).

#### **CANCER RENAL**

Il existerait une augmentation du risque de cancer rénal dans la STB (2-5% des STB). Ces cancers concerneraient surtout les sujets jeunes et les femmes avec une STB. Ces cancers seraient peu agressifs. Compte tenu des remaniements du rein par les AML, le diagnostic de cancer du rein peut être difficile. Le diagnostic est fait par une biopsie à l'aiguille percutanée avec un quidage par le scanner. La biopsie est indiquée en cas d'AML atypique au scanner, d'AML avec peu de graisse, de tumeurs augmentant rapidement de taille, de tumeurs avec des calcifications ou de la nécrose au scanner ou de kystes atypiques. Le traitement doit épargner le plus possible la fonction rénale.

#### **KYSTES RENAUX**

Des kystes rénaux (tumeur à contenu liquide) peuvent être associés à la STB dans 30-40% des cas. Ils sont en principe bénins et peu symptomatiques. En cas de syndrome des gènes contigus TSC/PKD1 (1/20 patient), ils peuvent être responsables d'une altération de la fonction rénale ou d'HTA. S'il existe des kystes bilatéraux, volumineux et nombreux, une polykystose associée devra être suspectée. En raison du risque d'évolution rapide vers l'insuffisance rénale terminale (deuxième ou troisième décennie de vie), la fonction rénale et la pression artérielle devront être surveillées tous les 12 mois et le patient orienté vers une consultation de néphrologie. En cas de kyste atypique (parois épaisses, cloisons, tumeur) ou d'évolution rapide, une biopsie percutanée est indiquée.

#### **INSUFFISANCE RENALE et HTA**

L'insuffisance rénale est plus fréquente chez les patients ayant une STB (30%) que dans la population générale. L'insuffisance rénale, et l'HTA, sont le plus souvent des symptômes tardifs, dus aux complications des AML (hémorragie, embolisation, interventions répétées, ablation d'un rein...). Le risque d'insuffisance rénale diminue si une prise en charge précoce de la STB et une surveillance régulière sont réalisées. Le risque de dialyse par insuffisance rénale chronique lors de la STB a été estimé à 15% des patients. Mais en cas de suivi régulier, ce risque est probablement plus faible.

#### DIAGNOSTIC RADIOLOGIQUE

L'imagerie fait partie du diagnostic initial, du traitement, de la prise en charge et du suivi des manifestations rénales de la STB.

En échographie rénale les AML sont des tumeurs hyperéchogènes localisées en périphérie du rein. Dans le cas de la STB, ces images sont multiples, bilatérales parfois volumineuses et peuvent être situées plus profondément dans le rein. En cas d'AML multiples très volumineux la structure du rein n'est plus reconnue. L'échographie peut aussi mettre en évidence les kystes rénaux sous forme d'images vides d'écho, dites anéchogènes. Du fait de son caractère non invasif, sans injection de produit de contraste et sans irradiation, l'échographie est l'examen de choix de la surveillance. Ses limites sont les patients obèses et la difficulté d'identifier précisément l'évolution d'un volumineux AML spécifiquement. Par ailleurs l'apparition d'un petit cancer rénal au sein des AML peut être difficile. L'échographie rénale n'est pas adaptée pour évaluer un saignement d'AML. En scanner, toutes les lésions rénales de la STB sont plus facilement identifiées (AML, kystes, cancer). Les AML sont caractéristiques par leur densité négative (images 1 et 2). Les lésions sont multiples, bilatérales, parfois volumineuses, déforment les reins. Le suivi individuel des lésions est plus facile.

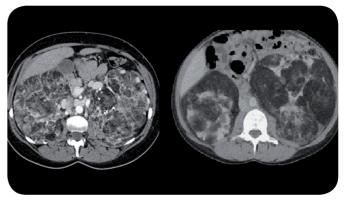


Image 1 - Scanner : AML rénaux bilatéraux

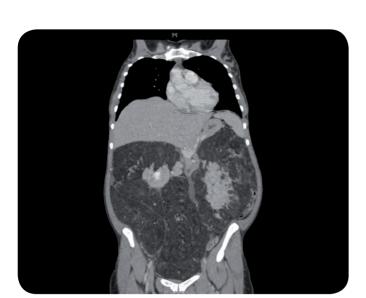


Image 2 - Scanner : volumineux AML rénaux bilatéraux

Le scanner doit décrire les lésions : taille, densité, localisation, nombre, existence de micro anévrismes ou autre anomalie vasculaire. Les limites sont son caractère irradiant et la nécessité d'injecter du produit de contraste qui peut être toxique pour la

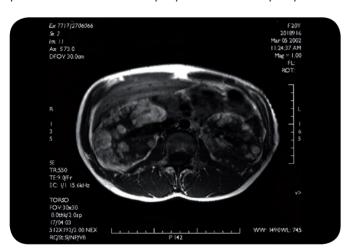


Image 3 - IRM : multiples AML des 2 reins



Image 4 - IRM injectée : AML des 2 reins

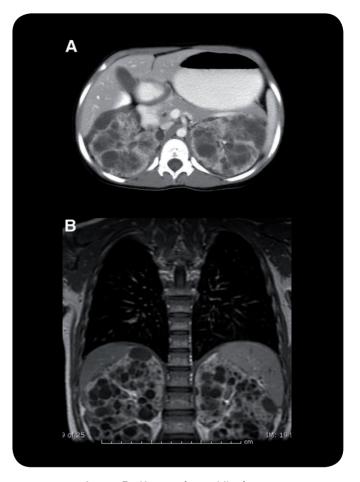


Image 5 - Kystes rénaux bilatéraux A : scanner - B : IRM

fonction rénale. Par ailleurs, les AML pauvres en graisse peuvent être difficiles à identifier. Le scanner est aussi utilisé pour réaliser les biopsies des lésions suspectes.

Des coupes pulmonaires doivent être régulièrement réalisées durant le suivi pour dépister ou suivre une éventuelle lymphangiomyomatose pulmonaire parfois associée à la STB chez la femme et qui nécessite une prise en charge spécifique.

L'IRM est un excellent moyen d'identifier les lésions rénales de la STB (images 3 et 4) et de caractériser certaines lésions rénales de la STB : AML pauvres en graisse, kystes atypiques, petites tumeurs.

L'IRM est actuellement un examen de 2<sup>ème</sup> intention. Ses avantages sont l'absence d'irradiation et l'utilisation de produit de contraste moins toxique pour la fonction rénale.

En 2016, les experts de la 2<sup>nde</sup> Conférence de Consensus de Washington proposent que l'IRM rénale soit réalisée en 1<sup>ère</sup> intention pour le diagnostic des lésions rénales de la STB puis renouvelée tous les 2-3 ans.

### **QUOI DE NOUVEAU?** RECHERCHE AIRG-France et son conseil scientifique

Les kystes rénaux peuvent être évalués par scanner ou IRM (images 5A, 5B et 6).

L'artériographie n'est pas un moyen radiologique diagnostique mais est un moyen thérapeutique pour emboliser en urgence ou préventivement les AML hémorragiques, symptomatiques, de grande

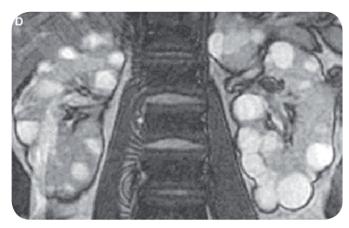


Image 6 - IRM : kystes rénaux bilatéraux

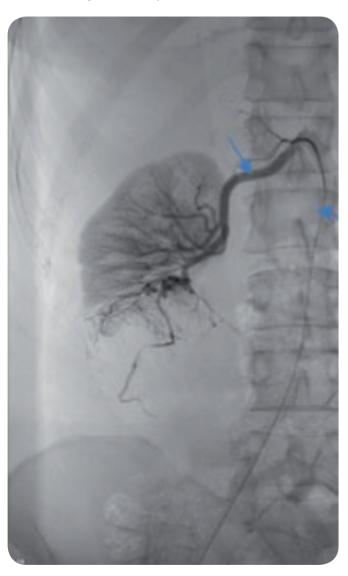


Image 7 - IRM : Artériographie avant embolisation : AML inférieur du rein droit avec vaisseaux anormaux



Image 8 - Artériographie avant embolisation : AML inférieur du rein droit avec vaisseaux anormaux

taille (4 cm), avec microanévrismes, malformations vasculaires, ou évolutifs (images 7, 8 et 9).

#### PRISE EN CHARGE: SURVEILLANCE

La surveillance rénale des AML rénaux doit être précoce dès la puberté, régulière (1 à 2 fois par an), et faite par le néphrologue (fonction rénale, HTA, diététique), l'urologue (AML, kystes, tumeurs) et le radiologue (échographie, scanner, IRM). La surveillance rénale est multidisciplinaire (médecin référent, urologue, néphrologue, radiologue) basée sur l'examen clinique (poids, tension artérielle, périmètre abdominal, gène abdominale), les examens biologiques (hémoglobine, créatininémie, clairance de la créatininémie, protéinurie) et les examens radiologiques (échographie rénale, scanner, IRM). La diététique est importante afin d'éviter l'altération de la fonction rénale (sel, protéines, sucres, hydratation). L'HTA doit être prise en charge (diététique, médicaments) précocement et régulièrement surveillée. Chez les patients asymptomatiques ayant au moins un AML de plus de 4 cm, un dosage de la créatininémie et un examen TDM ou IRM sera réalisé tous les deux ans ; cette fréquence sera à adapter en fonction de l'évolutivité des AML. En 2016, les experts de la 2<sup>nde</sup> Conférence de Consensus de Washington proposent un suivi par IRM



rénale tous les 2-3 ans. L'apparition de symptômes compatibles avec une complication rénale (douleur du flanc, pesanteur abdominale, hématurie, état de choc) doit faire pratiquer un examen TDM ou IRM en urgence.

Les patientes atteintes de STB ayant des AML rénaux (et/ou une LAM pulmonaire) doivent éviter les traitements oestrogéniques (pilule oestroprogestative, traitement oestrogénique substitutif) en raison du risque de rupture des AML rénaux et de progression de la LAM pulmonaire. La surveillance doit être réalisée durant toute la vie du patient.

#### PRISE EN CHARGE: RADIOLOGIE

La surveillance radiologique repose sur l'IRM ou l'échographie tous les 2-5 ans selon les volumes des AML, chez les sujets jeunes. Chez les sujets de plus de 20 ans la surveillance radiologique est effectuée tous les 1-3 ans par IRM ou scanner rénal. En cas d'AML évolutif ou douloureux la surveillance doit être plus rapprochée. L'IRM ou l'échographie sont préférées au scanner car elles ne sont pas irradiantes. La radiologie peut aussi traiter certains AML. Il s'agit de la radiologie interventionnelle par des techniques percutanées qui détruisent les tumeurs par le chaud (radiofréquence) ou le froid (cryoablation) ou par embolisation. Les AML qui nécessitent un traitement radiologique sont les AML de plus de 3, 5-4 cm, ou symptomatiques (douleurs) ou évolutifs (augmentation de taille) ou avec des vaisseaux nombreux anormaux (micro anévrismes) ou chez les femmes désirant une grossesse. L'embolisation est actuellement la technique de choix, en urgence mais aussi en prévention de complications.

Elle permet de réduire la taille et l'évolution des AML, le risque hémorragique en préservant au mieux la fonction rénale. Elle peut être réalisée en ambulatoire ou avec une hospitalisation de 24-48h. Les complications immédiates sont la douleur et la fièvre (90% des cas) que l'on prévient par des corticoïdes pendant 2-7 jours. Par contre, il existe un risque de reprise d'évolution des AML qui peut nécessiter une nouvelle embolisation. Les AML embolisés doivent être contrôlés par TDM (ou IRM) à un et deux ans ; en cas de bon résultat, un suivi tous les deux ans est suffisant par la suite

Les techniques de destruction des AML par radiofréquence ou cryoablation sont faites par ponction à travers la peau avec des aiguilles/sondes



Image 9 - Embolisation d'un AML inférieur droit

adaptées, sous anesthésie locale ou générale, avec un guidage par scanner. L'hospitalisation dure 24-48h. Ces techniques concernent certains AML bien sélectionnés (petite taille, localisation) et sont en cours d'évaluation. Le recul est encore insuffisant pour proposer ces techniques en routine.

#### PRISE EN CHARGE: CHIRURGIE

Le traitement chirurgical doit être évité le plus possible afin de ne pas altérer la fonction rénale. La chirurgie est indiquée en dernier recours en cas d'échec ou d'impossibilité de l'embolisation ou des traitements percutanés. En cas de traitement chirurgical nécessaire, il doit conserver le plus possible la fonction rénale et éviter l'ablation du rein. Il s'agit d'une chirurgie difficile même en coelioscopie ou avec l'assistance robotique. La chirurgie nécessite une hospitalisation et un arrêt des activités professionnelles.

#### **PRISE EN CHARGE: MEDICAMENTS**

Il n'existe pas de traitement médical qui interrompt le processus génétique de la STB. L'HTA doit être prise en charge (diététique, médicaments) précocement et régulièrement surveillée. Le traitement spécifique des AML est possible avec la classe des inhibiteurs de mTOR, sirolimus et everolimus.

En France, l'évérolimus 10 mg est autorisé et indiqué chez les adultes ayant un angiomyolipome rénal associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) qui présente un risque de complications (sur la base de facteurs de risque tels que la taille de la

tumeur, ou la présence d'un anévrisme ou la présence de tumeurs multiples ou bilatérales) mais qui ne nécessitent pas d'intervention chirurgicale immédiate. Le critère de taille (3 ou 4 cm) pour débuter le traitement n'est pas clairement défini.Il permet de réduire la taille des AML, évite la progression des AML chez la majorité des patients et diminuerait le risque de saignement. Bien que bien toléré, l'évérolimus a des effets secondaires dont les plus fréquents sont les infections, des irritations ORL, de l'acné, des céphalées, du cholestérol et de la toux.

Une surveillance tous les 2-6 mois est nécessaire. La durée optimale du traitement n'est pas connue. En cas de chirurgie, l'évérolimus doit être interrompu 1 semaine avant l'acte. En 2016, les experts de la 2<sup>nde</sup> Conférence de Consensus de Washington proposent pour les AML asymptomatiques mais évolutifs et de plus de 3 cm, un inhibiteur de mTOR en 1ère intention et une embolisation sélective ou la chirurgie en 2<sup>nde</sup> intention. Des études en cours doivent valider si l'évérolimus peut être instauré plus tôt dans la maladie et non pas au stade de la maladie évoluée.



Le risque hémorragique des AML de la STB (50-80%) concerne surtout les AML de plus de 4 cm, avec microanévrimes de plus de 0,5 cm, symptomatiques, évolutifs. En cas d'hémorragie (images 10 et 11) (douleur lombaire brutale, intense avec pâleur, sueurs, baisse de tension, malaise), il faut réaliser en urgence une artériographie pour identifier l'origine du saignement et faire une embolisation (image 9). Il faut éviter la chirurgie qui dans ces cas est le plus souvent une néphrectomie totale.



Image 10 - Scanner: AML du rein gauche avec hématome péri-rénal gauche

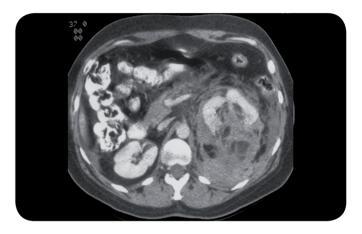


Image 11 - Scanner: AML du rein gauche avec hématome péri-rénal gauche

Les patients doivent être informés du risque et des signes cliniques de rupture hémorragique des AML (douleur aiguë du flanc, état de choc) et les centres hospitaliers susceptibles de prendre en charge ces ruptures aiguës près de leur domicile doivent être identifiés.

### Conclusion

Les manifestations rénales de la STB sont fréquentes et variables d'un patient à l'autre. Elles font le pronostic de la STB à l'âge adulte. La prise en charge doit être précoce et personnalisée. Elle repose sur une surveillance multidisciplinaire clinique, biologique et radiologique régulière. La prise en charge des AML vise à éviter les complications des AML en conservant le plus possible la fonction rénale et la qualité de vie des patients. Cette prise en charge doit être coordonnée avec les autres spécialistes impliqués dans la STB.









Rosa Vargas-Bouissou Anne Blanchard

## → TRAITEMENT ET PROJETS

## de recherche dans les syndromes de Bartter et Gitelman

PAR ROSA VARGAS-POUSSOU ET ANNE BLANCHARD SERVICE DE GÉNÉTIQUE ET CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE HÔPITAL EUROPÉEN GEORGES POMPIDOU CETRES MARHEA ET FILIÈRE ORKID SERVICE DE GÉNÉTIQUE ET CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE, HEGP. CENTRE DE RÉFÉRENCES DE MALADIES RÉNALES HÉRÉDITAIRES DE L'ENFANT ET DE L'ADULTE (MARHEA). FILIÈRE DE MALADIES RÉNALES (ORKID).

Dans les reins, chaque artère rénale se divise en un million de petits capillaires, les glomérules. Le liquide filtré par ces capillaires (urine primitive) s'écoule dans une sorte de tuyau, le tubule rénal, dont la fonction va être de déterminer ce qui va être remis dans le sang (réabsorbé) ou ajouté dans l'urine (sécrété). Ainsi, chaque jour, nos reins filtrent 180 litres d'eau et un kilo de sel (chlorure de sodium), mais n'en éliminent qu'environ 1% dans les urines. Pour réabsorber le sodium, les cellules qui forment la paroi du tubule possèdent à leurs deux faces des systèmes de transport (transporteurs), sortes de petits bras capables de « prendre » le sodium dans l'urine et le faire passer dans la cellule, et d'autres transporteurs qui font passer le sel et l'eau de la cellule vers le sang. Ces transporteurs ne sont pas les mêmes dans les différentes parties du tubule rénal, et certains sont la cible des diurétiques (médicaments qui diminuent la réabsorption de sel entraînant une augmentation du volume d'urine). Leur bon fonctionnement dépend parfois du fonctionnement d'autres transporteurs et des régulations par les hormones.

En effet, lorsque le corps détecte qu'il manque de sel, des hormones sont libérées par les reins et les glandes surrénales pour aller indiquer aux cellules du tubule rénal qui fonctionnent normalement, qu'il faut retenir plus de sel. Les syndromes de Bartter et Gitelman sont des maladies héréditaires autosomiques récessives, dues à des altérations des canaux et transporteurs participant à la réabsorption de sel dans 2 segments du néphron distincts : la

branche large ascendante de l'anse de Henle (Bartter) et le tube contourné distal (Gitelman) qui assurent respectivement la réabsorption de 25% et 7% du sel filtré. Les mutations dans les gènes codant pour au moins 7 transporteurs, ont comme conséquence la perte de fonction de ce transporteur occasionnant une perte de sel dans les urines. Pour pallier la perte de sel, notre organisme augmente la production d'une hormone (aldostérone) qui augmente la réabsorption de sel dans les parties du tubule rénale sensibles à cette hormone ; mais le prix à payer pour cette adaptation est une perte de potassium dans les urines qui est responsable d'une diminution de la concentration de potassium dans le sang (hypokaliémie). Le syndrome de Bartter est plus sévère et se manifeste le plus souvent en anténatal ou chez le nourrisson et est associé à une polyurie (volume d'urine augmenté), une hypercalciurie (excrétion augmenté de calcium dans les urines) alors que le syndrome de Gitelman se manifeste le plus souvent chez le grand enfant, l'adolescent ou l'adulte et est associé à une hypomagnésémie (diminution de la concentration de magnésium dans le plasma) et à une hypocalciurie (diminution de l'excrétion urinaire de calcium). Le syndrome de Bartter ne se complique que très rarement d'insuffisance rénale nécessitant le recours à la dialyse ou à la transplantation, ce qui n'est jamais le cas dans le syndrome de Gitelman. Un type de syndrome de Bartter rare est associé avec une surdité, mais l'audition est normale dans les autres types de

<sup>1</sup>Cela signifie que la maladie se manifeste seulement quand la personne a reçu en même temps de son père et de sa mère le gène défectueux. Si la personne ne reçoit qu'une seule copie défectueuse, elle est « porteur hétérozygote » et ne présente pas la maladie car la copie normale du gène compense le défaut de la copie anormale.

## QUOI DE NOUVEAU?

### AIRG-France et son conseil scientifique

Bartter. Dans le syndrome de Gitelman la carence en magnésium peut favoriser une chondrocalcinose, c'est à dire que l'apparition de dépôts de cristaux dans le cartilage des articulations ou dans les tendons, responsables de crises douloureuses articulaires (articulation très douloureuse, chaude) ou « pseudo goutte » se complique. Ces symptômes doivent être pris en charge par un rhumatologue qui doit être informé du syndrome de Gitelman.

#### **TRAITEMENT**

À l'heure actuelle, il est impossible de restaurer la fonction du transporteur déficient, et la base du traitement est donc la supplémentation en sel, potassium et magnésium. Les personnes atteintes de ces syndromes doivent avoir un accès libre au sel. Ils ont presque toujours une tendance naturelle à manger salé qui doit être encouragée, en particulier chez l'enfant. En effet, des apports en sel suffisants sont nécessaires à une bonne hydratation et une bonne croissance. Cette recommandation de ne pas contrarier l'appétence pour le sel est valable également pour les patients sans symptômes, ce qui arrive parfois dans le syndrome de Gitelman. Chez les enfants, une supplémentation en sel est souvent nécessaire et peut être quantitativement très importante chez les personnes atteintes de syndrome de Bartter. Il est usuel de proposer une supplémentation en potassium à tous les patients même s'ils sont asymptomatiques. Un objectif raisonnable est de ramener la kaliémie entre 3.0 et 3.5 mmol/l. La supplémentation en potassium recommandée est le chlorure de potassium (et non les autres sels de potassium) répartis en plusieurs prises le long de la journée et de préférence avec les repas.

Les aliments riches en potassium comme les jus de fruits, les noix, les fruits secs ou les bananes sont souvent proposés. Néanmoins, pour obtenir un apport suffisant en potassium, certains de ces aliments peuvent fournir une grande quantité de calories. Il convient donc d'individualiser ces apports alimentaires en fonction de l'âge, du poids et de l'état global de santé de chaque personne.

S'il existe une hypomagnésémie, il est important de la corriger car elle favorise l'hypokaliémie. Un objectif raisonnable est de la ramener aux alentours de 0.6 mmol/L. Même en l'absence d'hypomagnésémie, la présence d'une hypokaliémie justifie un apport de magnésium car il aide à mieux retenir le potassium. Les doses recommandées sont de 300 mg/jour de

magnésium-élément chez l'adulte et de 5 mg/kg/jour chez l'enfant. L'efficacité de sels de magnésium est très variable car leur biodisponibilité (pourcentage de ce qui est ingéré effectivement apporté au sang) varie entre 2% (oxyde de magnésium)et 50% (pidolate de magnésium). Les doses élevées sont responsables de diarrhée car les 50% (ou plus) du magnésium non absorbés par l'intestin entrainent avec eux de l'eau. Dans la plupart des cas les symptômes liés à l'hypokaliémie et à l'hypomagnésémie (fatique, faiblesse musculaire, crampes, crises de tétanie et arythmies cardiaques) s'améliorent avec la supplémentation. Néanmoins la normalisation de la kaliémie est rare et il n'existe pas toujours de corrélation entre les concentrations de potassium et magnésium dans le sang et l'intensité des symptômes. Pour chaque personne, il est important de trouver l'équilibre entre la dose, les concentrations sanguines, les manifestations cliniques et les effets secondaires des traitements.

#### **AUTRES TRAITEMENTS**

Dans le syndrome de Bartter, l'altération du transport étant localisé dans un segment qui réabsorbe beaucoup de sel et qui permet indirectement aux reins de retenir l'eau, il existe une perte d'eau et de sel majeure difficile de compenser. L'indométacine (un anti-inflammatoire utilisé chez l'enfant) aide le rein à retenir eau et sel, ce qui permet de diminuer les besoins en supplémentations et de restaurer une bonne croissance.

Dans le syndrome de Gitelman, en cas de persistance d'une hypokaliémie symptomatique malgré une supplémentation bien suivie ou lorsque celleci est mal tolérée, l'utilisation de diurétiques permettant de limiter la perte de potassium peut être utile (amiloride, spironolactone, canrénoate de potassium et éplérénone). Ils doivent être utilisés avec précaution car ils risquent d'entraîner une baisse trop importante de la tension. Ces médicaments ont en effet la propriété de bloquer l'échange sel/ potassium provoqué par l'excès d'aldostérone et donc d'aggraver la perte de sel, ce qui fait baisser la tension. L'indométacine est également efficace dans le syndrome de Gitelman mais le risque de complications gastro intestinales et rénales doivent restreindre son indication au retard de croissance chez l'enfant ou à la présence chez l'adulte d'une autre indication à un anti-inflammatoire, en particulier les douleurs articulaires associés à une chondrocalcinose.



Au cours de la grossesse, seule la supplémentation en potassium et magnésium est réellement recommandée. Ce qui est parfois difficile car la kaliémie baisse dès le début de la grossesse par rapport à l'état de base.

#### PROTOCOLES DE RECHERCHE EN COURS

Quelles sont les conséquences pour sa santé d'être transmetteur du syndrome de Gitelman (parents ou enfin d'une personne atteinte) Un protocole de recherche clinique vient de se terminer, les résultats sont en cours d'analyse. Il s'agit de l'étude HEPHYGI (NCT02035046). Cette étude compare trois groupes: personnes porteuses saines (transmetteur du syndrome, une seule copie anormale du gène), personnes atteintes d'un syndrome de Gitelman (deux copies anormales du gène) et personnes non atteintes, non porteuses (sujets ayant deux copies normales du gène).

L'objectif est de rechercher chez les personnes porteuses saines les caractéristiques cliniques (pression artérielle) et biologiques du syndrome de Gitelman et en particulier une prédisposition au diabète et à d'autres anomalies métaboliques. En effet, la perte de potassium pourrait favoriser le développement d'un diabète (élévation du taux de sucre) et un excès de cholestérol ou de triglycérides (une autre graisse). Les recrutements dans cette étude multicentrique (CHU de Bordeaux, Limoges, Lyon, Paris et Toulouse) se sont échelonnés entre novembre 2013 et septembre 2016. Les données

d'un total de 240 individus (80 de chaque groupe) seront analysées.

### DES RECHERCHES SUPPLÉMENTAIRES SONT NÉCESSAIRES

De nombreuses questions restent en suspens parmi lesquelles : Quel est le niveau de preuve pour le bénéfice du traitement ? Quelle est la qualité de vie et quels facteurs psycho-sociaux influent sur la perception des symptômes ? Existe-t-il un effet du sexe sur la maladie ? Existe-il une influence de la région géographique sur les manifestations de la maladie? Quelle est la prévalence des complications cardiovasculaires? Quel bilan cardiologique faire, à quelle fréquence ? Quelle est la fréquence de la chondrocalcinose dans le syndrome de Gitelman? Doit-on contre- indiquer la pratique du sport ou la favoriser, laquelle ? Quelle est l'espérance de vie ? Il existe clairement un besoin d'essais cliniques et de suivi de cohortes pour permettre de répondre à ces questions.

#### REGISTRE DE PERSONNES ATTEINTES DES SYNDROMES DE BARTTER ET DE GITELMAN

Depuis 2011 le centre de référence MARHEA a constitué un suivi de cohorte de patients atteints de syndrome de Bartter et de Gitelman (Autorisation DR-2010-412). L'objectif est de déterminer la spécificité à long terme d'évolution des personnes atteintes d'un sous-type donné de Bartter ou de Gitelman. En effet, la découverte des sous-types est récente et il existe peu de données de suivi de cohorte.

## QUOI DE NOUVEAU? RECHERCHE

AIRG-France et son conseil scientifique



## NÉPHROPATHIE À IGA : actualités thérapeutiques

. PAR KHALIL EL KAROUI

La néphropathie à immunoglobuline A (NIgA) représente la glomérulonéphrite primitive la plus fréquente. Son diagnostic repose sur la biopsie rénale, qui retrouve typiquement des dépôts mésangiaux d'immunoglobuline (Ig)A, associés de façon variable à des dépôts de fraction C3 du complément, d'IgG et d'IgM. Le traitement de la NIgA varie selon les facteurs pronostiques identifiés.

#### **EVOLUTION ET FACTEURS PRONOSTIQUES**

L'analyse de l'évolution spontanée de la maladie est rendue difficile par plusieurs facteurs: (i) la variabilité des politiques de biopsies, permettant selon les centres et les époques, d'identifier les malades plus ou moins précocement, et (ii) la place essentielle des traitements inhibant le système rénine angiotensine (SRA), reconnue au cours des années 2000, menant à une utilisation large de ces traitements.

Dans une série asiatique de 703 patients adultes diagnostiqués entre 2003 et 2011, la survie rénale globale était de 91% après 45 mois de suivi moyen. La perte annuelle de DFG moyenne était de 3,1ml/mn/1,73m², avec cependant une grande variabilité. Soulignons que dans cette étude, 96% des patients recevaient des bloqueurs du SRA, et 45% avaient reçu des stéroïdes seuls ou en combinaison avec d'autres immunosupresseurs.

#### Facteurs pronostiques

La grande hétérogénéité évolutive de la NIgA donne aux facteurs pronostiques une place essentielle dans la prise en charge de la maladie. Les facteurs de mauvais pronostic largement reconnus restent cependant l'HTA, la protéinurie supérieure à 1g par jour, l'insuffisance rénale au diagnostic, et certaines lésions histologiques.

#### Facteurs pronostiques clinico-biologiques

Dans les formes avec simple hématurie et protéinurie minimale (inférieure à 0,4g/j), une dégradation de fonction rénale (augmentation de 50% de la créatinine) ne surviendrait que chez environ 4% des patients après 9 ans de suivi. Le pronostic serait donc favorable, mais dans un contexte de suivi et de traitement adapté.

L'HTA au diagnostic et au cours du suivi, est un facteur pronostic péjoratif largement identifié au cours de la NIgA. Ainsi, dans la cohorte de St Etienne, le risque d'insuffisance rénale terminale (IRT) ou de décès à 20 ans était de 41% chez les patients hypertendus, versus 6% chez les non-hypertendus.

La réduction de la pression artérielle permettait une réduction de ce risque de 42% (chez les hypertendus non-contrôlés) à 19% (chez les hypertendus contrôlés sous traitement).

La protéinurie au diagnostic et la protéinurie résiduelle apparaissent jouer un rôle essentiel sur la progression de la NIgA. Ainsi, dans une étude canadienne évaluant l'évolution de 542 patients atteints de NIgA, la protéinurie résiduelle apparaissait comme le principal facteur associé au déclin de la fonction rénale. Dans ce travail, les patients avec protéinurie >3q/j présentaient un déclin de fonction rénale 25 fois plus rapide que les patients présentant une protéinurie <1g/j; de plus, la réduction de la protéinurie de 3 à 1g/j sous traitement permettait de revenir au déclin de fonction rénale des patients présentant d'emblée une protéinurie <1g/j. La plupart des études évaluant la protéinurie dans la NIgA ont démontré un seuil délétère à 1q/j, le pronostic des patients présentant une protéinurie entre 0,5 et 1g/j étant plus discuté.

D'autres facteurs cliniques ont été impliqués dans le pronostic péjoratif de la NIgA, tels que le tabagisme et l'obésité. L'hématurie, si elle est un élément cardinal du diagnostic, ne semble cependant pas avoir d'impact pronostic, en dehors du rôle protecteur régulièrement retrouvé d'épisodes d'hématurie macroscopique, probablement lié notamment à un diagnostic plus précoce de la maladie.





### Facteurs pronostiques histologiques

Un facteur pronostic essentiel de la NIgA est représenté par les lésions histologiques retrouvées à la biopsie rénale initiale. Récemment, un travail collaboratif rétrospectif de grande ampleur a abouti à l'identification de 4 critères histologiques de mauvais pronostic, indépendants des critères cliniques, devenus les « critères d'Oxford » : la prolifération mésangiale, la prolifération endocapillaire, la glomérulosclérose segmentaire, et la fibrose interstitielle/atrophie tubulaire.

Les critères de mauvais pronostics identifiés dans ce travail ont été pour la plupart validés dans de nombreuses cohortes indépendantes.

Ces critères permettent donc une évaluation histologique objective et reproductible des patients atteints de NIgA, et surtout l'identification des patients à risque d'évolutivité de la maladie, indépendamment des critères clinico-biologiques.

#### TRAITEMENTS ACTUELS

#### Néphroprotection

Compte tenu du rôle pronostic de la protéinurie au cours de la NIgA, le principe du traitement repose sur la néphroprotection « non-spécifique », à l'aide de traitements bloquant le système rénine angiotensine (SRA) (inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes du récepteur de l'angiotensine 2), afin de contrôler la pression artérielle et la protéinurie.

Dans une étude espagnole, le blocage du SRA permettait de réduire de 91% à 55% la proportion de patients avec doublement de la créatininémie après 7 ans de suivi. Les recommandations actuelles sont en faveur d'objectifs de pression artérielle <130/80 mmHg voire 125/75 mmHg dans le but de réduire la protéinurie en deça de 1g/j. Cependant, environ 65% des patients n'atteignent pas ces objectifs. Il est alors recommandé de proposer un traitement par corticostéroïdes systémiques.

#### Corticostéroïdes

igoplus

Plusieurs études sont effectivement en faveur d'un rôle protecteur des corticostéroïdes au cours de la NIgA. Une méta-analyse récente (ré-analysant plusieurs études précédemment publiées), étudiant 536 patients avec protéinurie significative et fonction rénale préservée, a montré une réduction du risque de 68% d'atteindre un critère composite (insuffisance rénale terminale, doublement de créatinine ou perte de 50% de fonction rénale) chez les patients exposés aux stéroïdes. Les effets secondaires étaient modérés.

Cependant, le blocage du SRA était généralement non-optimisé dans ces études anciennes, suggérant que le bénéfice des stéroïdes (comparativement à la néphroprotection seule) puisse être moindre si la néphroprotection avait été optimisée. Pour répondre à cette question, une étude allemande de grande ampleur publiée en 2015 a évalué le rôle des stéroïdes dans un contexte d'optimisation de la néphroprotection.

Les 337 patients inclus étaient initialement soumis à une néphroprotection drastique (blocage du SRA afin d'obtenir une pression artérielle  $\leq 125/75$ , conseils diététiques pour limiter les apports en sel et en protéines, arrêt du tabac, baisse du cholestérol par un traitement par statines) durant 6 mois, et seuls les patients dont la protéinurie demeurait au dessus de 0,75 g/j (66%) étaient randomisés pour recevoir une immunosuppression additionnelle ou la poursuite de la néphroprotection seule.

Dans ce contexte, les stéroïdes n'ont pas montré de bénéfice, comparativement à la néphroprotection seule, sur la perte de fonction rénale à 3 ans, même si le traitement par stéroïdes permettait plus fréquemment la mise en rémission complète (disparition de la protéinurie et l'hématurie). Les auteurs ont donc conclu à l'absence de bénéfice du traitement corticoïde. Cependant, la controverse reste ouverte.



## QUOI DE NOUVEAU? RECHERCHE AIRG-France

### AIRG-France et son conseil scientifique



En effet, l'immunosuppresion proposée dans l'étude allemande était relativement hétérogène, et pourrait expliquer l'absence de bénéfice des stéroïdes chez certains patients. De plus, une analyse rétrospective à long terme des patients inclus dans l'étude VALIGA, utilisant un score de propension permettant de comparer un grand nombre de patients (187 dans chaque groupe) traités ou non par stéroïdes, a suggéré au contraire un bénéfice du traitement par stéroïdes à long terme, bénéfice n'apparaissant qu'après 4 à 5 ans de suivi. Une telle durée de suivi n'ayant jamais pu être proposée dans les études prospectives, le bénéfice des stéroïdes reste probable chez des patients sélectionnés, au risque évolutif péjoratif le plus important.

#### **Autres traitements**

Une nouvelle option thérapeutique est représentée par les stéroïdes « entériques» .Ceux-ci ont un effet essentiellement local au niveau de l'intestin, et limiteraient la production des IgA délétères au niveau du tube digestif, sans présenter le risque d'effets secondaires associé aux stéroïdes systémiques. Une première étude a montré une réduction de la protéinurie chez des patients traités durant 9 mois. Le rôle protecteur de ce traitement à plus long terme est en cours d'investigation. Le rituximab, anticorps anti-CD20 largement prescrit dans d'autres pathologies dépendant des immunoglobulines, n'a en revanche

pas montré d'efficacité sur la protéinurie et la fonction rénale chez 34 patients protéinuriques suivis durant 1 an.

### Conclusion

L'évolution de la NIgA est très hétérogène, allant de la rémission spontanée clinique à la glomérulonéphrite rapidement progressive. Le pronostic dépend de facteurs cliniques (HTA), biologiques (débit de protéinurie, insuffisance rénale) et histologiques (critères d'Oxford) simples, identifiables dès le diagnostic. La néphroprotection optimisée est essentielle au traitement de la NIgA. Le rôle bénéfique des corticoïdes est discuté chez les patients résistants à la néphroprotection seule

Barbour SJ, Reich HN. Am J Kidney Dis. 2012;59:865-73
• Berthoux F et al. J Am Soc Nephrol. 2011;22:752-61
• Gutierrez E et al. J Am Soc Nephrol. 2012 23:1753-60
• Li X et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2014 Jan 9 • Lv J, et al. J Am Soc Nephrol. 2012 23:1108-16
• Rauen T et al. N Engl J Med. 2015 373:2225-36
• Tesar V et al. J Am Soc Nephrol. 2015 26:2248-58
• Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society. Kidney Int. 2010;77:921-7
• Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society. Kidney Int. 2009;76:534-45.





#### Hugo Garcia

## → LA NÉPHRONOPHTISE

igoplus

## une pathologie rénale génétique rare de l'enfant et de l'adolescent

. PAR HUGO GARCIA, SOPHIE SAUNIER - LABORATOIRE DES MALADIES RÉNALES HÉRÉDITAIRES EQUIPE NÉPHRONOPHTISE - UMR1163 IHU IMAGINE INSTITUT DES MALADIES GÉNÉTIQUES UNIVERSITÉ PARIS 5-RENÉ DESCARTES

La néphronophthise est une pathologie rénale génétique rare de l'enfant et de l'adolescent, touchant entre 1/50000 et 1/100000 naissances et conduisant à l'insuffisance rénale terminale (IRT), nécessitant un traitement par dialyse ou transplantation rénale. L'âge d'apparition de l'IRT est en moyenne à 12 ans dans sa forme la plus fréquente dite juvénile.

Il existe également des formes à révélation tardive (fin d'adolescence, jeune adulte) ainsi que des formes infantiles se révélant dans les premiers mois de vie, responsables d'une insuffisance rénale terminale avant l'âge de 3 ans (1).

C'est la première cause génétique d'insuffisance rénale terminale chez l'enfant, représentant environ 8% des cas en France. C'est une maladie à transmission autosomique récessive, c'est à dire que les 2 parents, non malades, vont transmettre chacun une mutation à leur enfant qui va développer la maladie (risque de 25%).

La maladie peut se révéler vers l'âge de 5-6 ans par une augmentation du volume d'urines et une soif augmentée. L'apparition d'une énurésie nocturne est fréquente. Souvent ce sont les conséquences de l'insuffisance rénale qui révèlent la maladie tel un retard de croissance, une anémie, une asthénie. L'insuffisance rénale est parfois découverte de manière fortuite sur une analyse de sang révélant l'augmentation de la créatinine, témoin d'un défaut de filtration des reins.

La néphronophtise peut être associée à des anomalies extra-rénales: oculaires (dégénérescence rétinienne), cérébrales (troubles des mouvements oculaires, retard psychomoteur), osseuses (étroitesse du thorax, anomalies des extrémités) ou hépatiques (fibrose, dilatations des canaux biliaires). Dans certains cas, le diagnostic peut être réalisé précocement alors que les reins ne sont pas encore atteints. En cas de manifestations rénales apparemment isolées, ces atteintes extra-rénales doivent être systématiquement recherchées.

L'analyse des reins par échographie met en évidence des petits reins hyperéchogènes et peut permettre dans certains cas de visualiser des kystes, le plus souvent de petite taille, à la jonction corticomédullaire rénale.

Exceptionnellement, il pourra être proposé de réaliser une biopsie rénale (prélèvement de tissu à l'aide d'une aiguille à travers la peau) afin de préciser le diagnostic, avec la mise en évidence d'une fibrose de l'interstitium rénal et des lésions tubulaires.

La confirmation du diagnostic sera apportée par l'identification de deux mutations dans un des 20 gènes responsables identifiés à ce jour. Dans un quart des cas, on retrouve une délétion du gène NPHP1, le premier identifié en 1997 (2). En absence de cette délétion, des mutations d'autres gènes responsables sont recherchées, par exemple NPHP4, responsable de 10% des cas environ, NPHP2 responsable de formes infantiles (3), NPHP5 associé à des formes tardives avec atteinte oculaire systématique (4), ou encore les gènes du groupe IFT-A dans les formes associées à une atteinte osseuse.

Dans 40% des cas, aucune mutation pour les différents gènes répertoriés n'est retrouvée.

De nouvelles techniques de séquençage haut débit ont été développées et permettent désormais la recherche ciblée et simultanée de mutations sur plusieurs centaines de gènes incluant les 20 gènes de néphronopthise (puce ciliome) ou sur la totalité des gènes (exome) ce qui permet d'identifier de nouveaux gènes candidats.

## QUOI DE NOUVEAU ?

### RECHERCHE AIRG-France et son conseil scientifique

A l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement spécifique permettant de stopper ou ralentir l'évolution de la maladie vers l'insuffisance rénale terminale. Les traitements développés dans le cadre d'autres pathologies rénales telles les glomérulopathies sont le plus souvent inefficaces du fait de certaines particularités propres à la néphronophtise (absence d'hypertension et d'albuminurie chez la grande majorité des patients).

Les recherches menées sur le sujet depuis plus de 20 ans ont montré que cette maladie est une ciliopathie : la plupart des gènes mutés dans la néphronopthise codent pour des protéines qui vont se localiser ou participer au fonctionnement du cil primaire. Le cil est une antenne située à la surface de la quasi-totalité des cellules, qui capte les signaux présents dans le milieu extérieur. Dans le rein le cil joue un rôle clé au cours du développement mais aussi dans le fonctionnement et le maintien de l'intégrité du rein (voies de signalisation, polarité cellulaire). Le rôle du cil dans d'autres organes, tel que la rétine, par exemple explique les anomalies cliniques observées chez certains patients (5).

Il a également été démontré que plusieurs protéines impliquées dans la néphronophtise, les néphrocystines NPHP1 et NPHP4 en particulier, jouaient, en plus de leurs fonctions ciliaires, un rôle majeur dans l'architecture interne de la cellule (cytosquelette d'actine et réseau de microtubules) et dans les jonctions intercellulaires (rôle dans l'architecture globale du tubule rénal et dans ses fonctions de réabsorption) (6).

D'autre part, certaines formes de néphronophtise ont été associées à des anomalies de réparation des lésions de l'ADN, conduisant à une mort cellulaire précoce par apoptose des cellules tubulaires rénales (7).

Un des premiers axes de recherche dans le domaine est la poursuite de l'identification de nouveaux gènes de néphronophtise, puisque pour la moitié des patients, les causes génétiques ne sont pas connues : un gène candidat sera suspecté devant la présence de deux mutations dans ce gène chez un ou plusieurs patients.

On pourra alors confirmer l'implication de ce gène par l'existence d'anomalies au niveau cellulaire dans les modèles disponibles pour travailler sur cette maladie :

- modèles in vitro utilisant des cellules directement issues de patients (fibroblastes collectés par biopsie cutanée, cellules tubulaires rénales issues d'un recueil urinaire) ou des lignées cellulaires (animales ou humaines) spécifiquement inactivées pour les gènes de néphronophtise par utilisation de petits ARN interférants bloquant l'expression du gène ciblé ou plus récemment par la génération de lignées cellulaires mutantes par la technologie CRISPR-Cas9. L'étude de ces cellules en culture permet d'analyser l'influence de mutations sur la formation et la fonction du cil primaire (pourcentage de cellules ciliées, morphologie du cil), ainsi que des mécanismes plus complexes de formation d'épithélium ou de tubules rénaux en culture tridimensionnelle.
- modèles in vivo utilisant par exemple des larves transparentes de petits poissons (zebrafish) qui présentent des anomalies de croissance, des kystes au niveau des reins primitifs ou encore des anomalies oculaires et neurologiques en cas d'inactivation ou de mutation d'un gène de néphronophtise. Des modèles de souris KO invalidées pour les gènes de néphronophtise existent également. Ces souris développent des anomalies oculaires et rénales similaires à celles observées chez l'homme, par exemple la souris jck (orthologue de NPHP9), modèle de néphronophtise infantile.

Un autre axe de recherche est l'identification des mécanismes qui permettent d'expliquer le développement de lésions rénales (fibrose rénale, dilatations tubulaires) et d'autres organes en cas d'anomalies du cil primaire ou des jonctions cellulaires causées par les mutations des néphrocystines.

Ceci passe par l'étude des partenaires protéiques avec lesquels interagissent les protéines codées par les gènes impliqués, mais également par l'étude des altérations de signalisation cellulaire en aval du cil induites par leur inactivation (analyses transcriptomiques et protéomiques).



Enfin le développement des différents modèles cellulaires et animaux, l'identification des gènes et la compréhension des mécanismes impliqués permettent d'envisager le développement d'une thérapie efficace sur les cibles thérapeutiques identifiées.

Ainsi, plusieurs résultats encourageants ont été obtenus sur des modèles de néphronophtise infantile (mutations des orthologues de NPHP3 et NPHP9) chez la souris, avec une réduction de la formation de kystes rénaux par des traitements inhibiteurs de kinase cycline dépendante ou

calcimimétiques ciblant le développement kystique (prolifération cellulaire en particulier) (8).

Des travaux sont également en cours pour identifier des thérapeutiques spécifiques à la néphronophtise juvénile, qui se caractérise par l'importance de la fibrose rénale et la rareté des kystes.

Dans ce cadre, une stratégie de criblage de molécules déjà disponibles cliniquement a été mise en place au laboratoire, en utilisant différents modèles cellulaires *in vitro* (ciliogénèse, culture 3D) de cellules tubulaires rénales de patient isolées à partir de leurs urines et un modèle *in vivo* de poisson-zèbre invalidé pour NPHP4.



### Références

- 1. Salomon R, et al. Nephronophthisis. Pediatr Nephrol. 2009 Dec;24(12):2333-44.
- 2. Saunier S, et al. A novel gene that encodes a protein with a putative src homology 3 domain is a candidate gene for familial juvenile nephronophthisis. Hum Mol Genet. 1997 Dec;6(13):2317-23.
- 3. Otto EA, et al. Mutations in INVS encoding inversin cause nephronophthisis type 2, linking renal cystic disease to the function of primary cilia and left-right axis determination. Nat Genet. 2003 Aug:34(4):413-20.
- 4. Otto EA, et al. Nephrocystin-5, a ciliary IQ domain protein, is mutated in Senior-Loken syndrome and interacts with RPGR and calmodulin. Nat Genet. 2005 Mar; 37(3):282-8
- 5. Hildebrandt F, et al. Ciliopathies. N Engl J Med. 2011 Apr 21;364(16):1533-43
- Mollet G, et al. Characterization of the nephrocystin/nephrocystin-4 complex and subcellular localization of nephrocystin-4 to primary cilia and centrosomes. Hum Mol Genet. 2005 Mar 1;14(5):645-56.
- Grampa V, et al. Novel NEK8 Mutations Cause Severe Syndromic Renal Cystic Dysplasia through YAP Dysregulation. PLoS Genet. 2016 Mar 11:12(3)e1005894
- 8. Bukanov NO, et al. Long-lasting arrest of murine polycystic kidney disease with CDK inhibitor roscovitine. Nature. 2006 Dec

 $\bigcirc$ 

## QUOI DE NOUVEAU?

AIRG-France et son conseil scientifique



Chantal Loirat

## SYNDROME hémolytique et urémique atypique

PAR CHANTAL LOIRAT<sup>1</sup> ET VÉRONIQUE FRÉMEAUX-BACCHI<sup>2</sup> - 1. SERVICE DE NÉPHROLOGIE PÉDIATRIQUE, HÔPITAL ROBERT DEBRÉ, PARIS - 2. LABORATOIRE D'IMMUNOLOGIE BIOLOGIQUE, HÔPITAL EUROPÉEN GEORGES POMPIDOU ET INSERM UMR - S1138 COMPLÉMENT ET MALADIES, CENTRE DE RECHERCHE DES CORDELIERS, PARIS

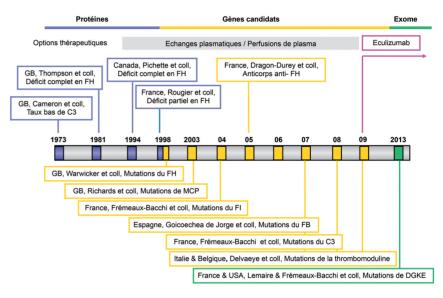
Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) fait partie des microangiopathies thrombotiques (MAT), ensemble de maladies caractérisées par des lésions des microvaisseaux (anomalies de la paroi et obturation par des thrombi (caillots)), touchant essentiellement les reins, parfois d'autres organes (cerveau, cœur, intestin). Le SHU se manifeste par l'association d'une anémie hémolytique mécanique (par lésions des globules rouges au contact des parois altérées des vaisseaux), d'une thrombopénie (baisse des plaquettes consommées dans les thrombi) et d'une insuffisance rénale aiguë. Chez l'enfant, la forme la plus fréquente -anciennement dite SHU typique- est due à une infection par des Escherichia coli producteurs

d'une toxine particulière dénommée shigatoxine. Les infections à pneumocoque peuvent aussi être responsables d'un SHU. Chez l'adulte, le SHU peut être secondaire à une maladie préexistante (cancer ; chimiothérapie ; greffe de moelle ; greffe d'organe solide ; virus de immunodéficience humaine, HIV ; maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, syndrome des antiphospholipides) ; hypertension artérielle maligne). Il est actuellement recommandé de réserver la dénomination de SHU atypique (SHUa) aux SHU qui ne sont pas dus à une infection (E coli producteurs de shigatoxine ou pneumocoque) ou à une maladie préexistante.

## Première étape en partie franchie : comprendre à quoi est dû le SHUa ?

Au cours des 15 dernières années, il a été montré que le SHUa est dû à des anomalies du complément dans 60-70% des cas. Normalement, l'activation de la voie alterne du complément (VAC) aboutit à la formation du « complexe d'attaque membranaire » (MAC en anglais ou C5b9 ou TCC pour terminal

Figure 1.



Les étapes successives de la découverte des anomalies génétiques ou acquises à l'origine du SHU atypique

complement complex), qui a un rôle fondamental dans la défense contre les infections. Le C5b9 s'attaque en effet aux parois des bactéries, ce qui entraine leur destruction. Pour éviter que des phénomènes similaires ne se passent à la surface des cellules endothéliales des vaisseaux, l'activation de la C3 convertase alterne, maillon central de l'activation de la VAC, est inhibée par des facteurs régulateurs, les facteurs H (FH), I (FI) et MCP ou CD46. Les travaux d'équipes de recherche, en particulier l'équipe française, ont démontré que le SHUa est associé à des mutations des gènes codant pour le FH, le FI ou MCP (mutations « perte de fonction »), ou pour le C3 et le facteur B (FB), constituants de la C3 convertase (mutations « activatrices »). Dans ces cas, la maladie est génétique. Une perte acquise de fonction du FH due à des anticorps anti-FH est également possible (Figure 1 et Tableau 1). Dans ces cas de SHUa « liés au complément », l'activation non contrôlée de la C3 convertase à la surface des cellules endothéliales entraine l'activation en cascade de la voie terminale du complément jusqu'à l'attaque



par le C5b9 des cellules endothéliales, menant aux lésions de MAT et au SHU (Figure 2). En 2013, l'équipe française, en collaborant avec une équipe américaine, a mis en évidence pour la première fois des mutations du gène d'une lipide kinase présente dans les cellules endothéliales, appelée DGKE, qui n'a rien à voir avec le complément. L'absence de DGKE entraine l'activation de facteurs prothrombotiques à la surface de la cellule endothéliale. Ces mutations, trouvées exclusivement chez des enfants atteints de SHUa avant l'âge de 12-13 mois, expliquent environ 5% des SHUa de l'enfant (Tableau 1).

La démonstration que le SHUa est dû à une hyperactivation du complément a ouvert la voie à un nouveau traitement. Le SHUa est un bel exemple de l'importance de la recherche pour offrir aux patients le meilleur traitement possible.

La démonstration d'une hyperactivation du complément dans le SHUa a ouvert la voie à l'utilisation d'un bloqueur du complément, l'eculizumab, déjà utilisé dans une autre maladie liée au complément, l'hémoglobinurie paroxystique nocturne.

Il s'agit d'un anticorps monoclonal anti-C5 qui, en se fixant sur le C5, bloque son clivage et la cascade d'activation de la VAC (Figure 2B). Rappelons que le pronostic du SHUa avant l'eculizumab était très réservé.

Ce point a été bien analysé en France et en Italie : la mortalité pendant les 3 à 5 années après le début était plus élevée chez les enfants (8-14%) que chez les adultes (2-4%).

En revanche, le pronostic rénal était plus sévère chez l'adulte, dont la moitié évoluait vers l'insuffisance rénale terminale dès le premier épisode et les deux tiers en 3 à 5 ans (contre, chez les enfants, 16% au premier épisode, un tiers en 1 an et la moitié en 3 à 5 ans).

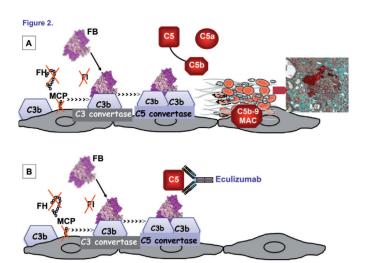
Seuls les enfants avec une mutation de MCP avaient un assez bon pronostic malgré des rechutes (25% en insuffisance rénale terminale en moyenne 18 ans après la première poussée).

Rappelons que les patients étaient alors traités par des échanges plasmatiques (EP) et/ou des perfusions de plasma (PP), dont l'efficacité n'a jamais pu être démontrée de manière certaine.

Tableau 1	Enfants N=230	Adultes N=289
Mutation du facteur H et gène hybride CFH-CFHR1 (%)	17.4	30
Mutation du facteur H et gène hybride CFH-CFHR1 (%)	17.4	30
Mutation de MCP (%)	19.4	9
Mutation du facteur I (%)	3.4	9
Mutation du C3 (%)	9.5	8
Mutation du facteur B (%)	0.5	1
Mutations combinées de 2 facteurs du complément (%)	1.7	2
Mutation de la thrombomoduline (%)	0	0
Anticorps anti-facteur H (%)	9.1	3.8
Total des SHUa liés à une anomalie du complément (%)	61	62.8
Mutation de DGKE (%)	4.7	0
Total des SHUa sans anomalie identifiée (%)	34.3	37.2

igoplus

Fréquence des mutations du complément, des anticorps anti-facteur H et des mutations de DGKE chez les patients atteints de SHU atypique. Registre français, 2015.



Le traitement par eculizumab a été une révolution. Quatre essais thérapeutiques prospectifs (mais sans groupe contrôle) ont été réalisés et on dispose des résultats observés pendant les 1 ou 2 premières années sous eculizumab. Chez les adultes dits répondeurs aux EP/PP (1 essai chez 20 adultes) parce qu'ils avaient normalisé leur taux de plaquettes et n'avaient plus de signes d'hémolyse sous ce traitement, la rémission hématologique (taux de plaquettes normalisé et cessation de l'hémolyse) s'est maintenue dans 90% des cas après le remplacement des EP/PP par l'eculizumab. Mais le gain de filtration glomérulaire (FG) (c'est-à-dire de fonction rénale) a été faible (6-8 ml/min/1,73m²), en raison de la mise en route tardive du traitement (délai médian 8 mois après le début de la poussée de SHU).

Chez les autres patients (2 essais chez 17 et 41 adultes, respectivement, et 1 essai chez 22 enfants), résistants aux EP/PP (persistance de l'hémolyse et la thrombopénie) ou traités d'emblée par eculizumab, tous traités relativement vite (délai médian inférieur à un mois, souvent dès les premiers jours de la poussée), la normalisation du taux de plaquettes a été observée dès le 7ème jour après la première injection d'eculizumab chez la moitié des patients et la rémission hématologique s'est maintenue pendant les 1-2 ans sous eculizumab chez 80-90% des patients. La récupération de la fonction rénale a été plus importante chez les enfants (gain moyen de FG 64 ml/min/1,73m²) que chez les adultes (gain moyen 30-35 ml/min/m²).

#### Point très important :

La récupération de la fonction rénale a été d'autant plus importante que le traitement a été mis en

- A: Le SHU atypique est dans la majorité des cas du à un excès d'activation du complément et à une protection insuffisante des cellules endothéliales des vaisseaux, particulièrement ceux des reins. C'est une maladie dépendante de l'activation du C5, suivie de l'activation de la voie terminale du complément jusqu'au C5b9 (ou complexe d'attaque membranaire, MAC), qui s'attaque aux endothéliums. Les lésions endothéliales entrainent la destruction des globules rouges, l'activation des plaquettes et la formation de thrombi, et au total une microangiopathie thrombotique (encadré à droite : biopsie rénale avec thrombi dans un glomérule)
- B : L'eculizumab, en se fixant sur le C5, bloque la cascade d'activation qui aboutit au C5b9 et protège ainsi les endothéliums des vaisseaux.

route plus rapidement après le début de la poussée de SHU. Aucun enfant et un seul adulte (1%) est décédé. Finalement, le pourcentage de patients en insuffisance rénale terminale après 1-2 ans était de 9% chez les enfants, 6-15% chez les adultes, très inférieur à ce qui était observé à l'époque pré-eculizumab (voir paragraphe précédent). Des résultats similaires ont été observés chez une quarantaine d'adultes traités en France en dehors des essais prospectifs et au moins 25 enfants traités dans divers pays.

L'eculizumab a en outre sorti d'affaire des patients dont la survie était en jeu en raison de complications neurologiques ou cardiaques résistantes aux EP, ou présentant des complications vasculaires avec gangrène des extrémités.

Notons que l'eculizumab peut être efficace chez des patients chez qui aucune anomalie du complément n'a été identifiée.

Compte tenu de ces données confirmant la supériorité de l'eculizumab par rapport aux EP/PP, il est recommandé que tous les patients atteints de SHUa soient traités par eculizumab, dans les pays où ce traitement est disponible.

#### Deux cas particuliers:

(i.) L'eculizumab semble inefficace dans les SHUa avec mutation de DGKE. (ii.) Chez les patients avec anticorps anti-FH, le traitement par EP et immunosuppresseur est efficace. L'eculizumab l'est également, mais un traitement immunosuppresseur et des corticoïdes doivent être associés pour diminuer la production d'anticorps avant d'arrêter l'eculizumab.



#### 1 • Comment sait-on si la dose d'eculizumab est suffisante ?

Lorsque le C5 est bloqué par l'eculizumab, le taux du CH50 (normale 70-130%) est inférieur à 10-20%. En France, on peut aussi surveiller le taux sanguin d'eculizumab : un taux de 100-150 µg/ml est en règle associé à un CH50 inférieur à 10-20%.

#### 2 • Chez un patient en rémission du SHUa sous eculizumab, peut-on espacer les injections?

Ceci ne peut être envisagé que si le CH50 reste bloqué (inférieur à 10-20%) malgré l'espacement des injections. Le dosage concomitant du taux d'eculizumab est utile : un CH50 inférieur à 10-20% avec un taux résiduel (juste avant l'injection) d'eculizumab par exemple à 400 µg/ml suggère un surdosage en eculizumab.

On peut alors espacer les injections, en surveillant le CH50 et le taux d'eculizumab pour rester dans la fourchette thérapeutique (on vise en France un CH50 inférieur à 10-20% et taux résiduel d'eculizumab vers 200 µg/ml, pour avoir une marge en cas d'infection, qui agit comme activateur du complément)

#### 3 • Peut-on arrêter un jour l'eculizumab?

Les arguments en faveur de l'arrêt sont principalement : (i.) Le risque de méningite à méningocoque dû au blocage du complément (le C5b9 est indispensable pour détruire le méningocoque), 5000 fois plus important que dans la population générale (2 des 100 patients inclus dans les essais thérapeutiques ont eu une méningite à méningocoque).

Par ailleurs, l'efficacité des vaccins antiméningococcique est incertaine chez les patients sous eculizumab (ii.) La contrainte d'une injection toutes les 2 semaines (iii.) Le coût du traitement (environ 400 000 € par patient et par an). Les arguments contre l'arrêt du traitement sont les risques d'insuffisance rénale aiguë, de complications par exemple neurologiques et d'insuffisance rénale chronique séquellaire, en cas de rechute.

Une étude faite en France sur 38 patients qui avaient, en accord avec leur médecin, arrêté le traitement par eculizumab (la plupart après au moins un an de traitement), a montré que le risque de rechute dépendait de l'anomalie génétique. Huit des 11 patients (72%) porteurs d'une mutation du FH et 4 des 8 patients (50%) porteurs d'une mutation de MCP ont rechuté. En revanche, aucun des 17 patients sans mutation identifiée n'a rechuté après l'arrêt.

Point important : la détection précoce des rechutes (par les bandelettes urinaires) et la reprise immédiate du traitement a permis une rémission rapide sans séquelle chez tous les patients rechuteurs.

Notons que chez les patients avec anticorps anti-FH, le risque de rechute dépend du taux d'anticorps: l'arrêt du traitement par eculizumab n'est envisagé qu'après au moins 6-12 mois de rémission sous immunosuppresseurs avec un taux bas (<1000 AU/ml) d'anticorps anti-FH.

### La recherche dans le domaine du SHUa en France en 2016-2017

#### Recherche clinique

- 1 PHRC STOPECU (Projet Hospitalier de Recherche Clinique) Etude multicentrique prospective d'une stratégie d'arrêt de l'eculizumab chez des patients avec SHUa: 60 patients (40 adultes, 20 enfants), inclusions sur 2 ans, suivi des patients 2 ans après l'arrêt. Le but est de préciser le risque de rechutes selon le terrain génétique, et le risque de complications (en particulier l'évolution de la fonction rénale) liées aux rechutes, par comparaison des patients rechuteurs et non-rechuteurs.
- 2 Dans le cadre du Groupe Français d'études du SHU, plusieurs groupes (indépendants de tout sponsor industriel) travaillent sur les SHU secondaires (financement par la Société Francophone de Néphrologie, Dialyse et Transplantation): SHU de la grossesse (collaboration avec les groupes anglais et italien); SHU et hypertension artérielle maligne; SHU et transplantation; SHU et gemcitabine; SHUa de l'enfant. D'autres projets sont discutés: SHU et médicaments anti-angiogéniques; SHU et maladies auto-immunes. Le but est, entre autres, de préciser la fréquence des anomalies du complément dans les SHU secondaires.
- 3 De nouveaux essais thérapeutiques gérés par l'industrie pharmaceutique sont attendus : Etude AL 1210 d'une forme retard d'eculizumab (une injection par mois au lieu de tous les 15 jours) ; et très probablement nouveaux bloqueurs du complément, ciblant le C5 (dont certains administrés par voie sous-cutanée) ou d'autres facteurs du complément.

#### Recherche fondamentale

1 • Recherche de nouveaux gènes par séquençage de toutes les séquences codantes du génome humain (Exome) ou du génome entier (Whole Genome Sequencing, WGS) (financement par l'AIRG-France).



### **QUOI DE NOUVEAU?** RECHERCHE AIRG-France et son conseil scientifique

L'hypothèse est que des gènes -probablement inattendus- ayant un rôle dans le fonctionnement des cellules endothéliales, des membranes basales ou du glycocalix (micro fibrilles assurant la protection des membranes externes des cellules), dans la coaquiation ou tout autre système, soient en cause. Ce projet repose sur la collaboration des chercheurs français, américains, canadiens et anglais.

#### 2 • Caractérisation par diverses techniques expérimentales des conséquences fonctionnelles des variants dépistés par NGS (Next Generation Sequencing).

Depuis un ou deux ans, un changement important a eu lieu dans la technique de recherche des mutations, maintenant appelées variants (changements ponctuels du code de lecture génétique). Au préalable, le laboratoire faisait le séquençage d'un gène après l'autre jusqu'à mise en évidence (ou non) d'un variant.

Actuellement, la recherche de variants utilise la technique NGS qui permet l'étude simultanée (beaucoup plus rapide) de plusieurs gènes. La « puce » utilisée par le laboratoire de l'HEGP est porteuse des 6 principaux gènes impliqués dans le SHU atypique (FH, FI, MCP, C3, FB, DGKE) et du gène de la thrombomoduline (protéine de la coagulation qui interagit avec le complément, dont des mutations ont été trouvées dans certains pays chez des patients avec SHUa, mais pas en France). Depuis 5 ans les études du génome humain des populations a permis de mettre en évidence sa grande variabilité. Un nombre important de variants sont détectés par

NGS et le challenge actuel est de démontrer le lien direct du variant avec la maladie. Ainsi, un variant est classé comme pathogène (cause de la maladie) s'il s'agit d'un nouveau variant (jamais trouvé dans la population générale) ou d'un variant rare (trouvé chez moins de 1% de la population générale), qui entraine une perte de fonction ou d'expression de la protéine. En revanche, un variant nouveau ou rare n'est que « probablement pathogène » lorsqu'aucune étude fonctionnelle expérimentale n'est disponible (on ne sait pas si ce variant modifie la fonction de la protéine qu'il code) mais que des effets délétères sont indiqués par prédiction « in silico » (calculs informatisés ou modèles informatiques) et le variant situé dans un domaine fonctionnel en relation avec la maladie. Enfin, beaucoup de variants restent de « signification inconnue ». L'unité INSERM développe donc des techniques qui permettent de préciser les conséquences fonctionnelles des variants. Une étape suivante sera d'analyser le rôle de ces variants ou de leur association dans le risque de survenue du SHU chez les patients et leurs apparentés et dans les SHU secondaires.

#### 3 • Recherche de biomarqueurs

On ne dispose pas aujourd'hui de biomarqueurs fiables prédictifs de rechute. La prédictivité de marqueurs circulants d'activation du complément (C5b9 soluble circulant, Ba, C5a...etc) ou de tests utilisant des cellules endothéliales en culture (production de sC5b9 au contact du sérum de patient) reste à démontrer.







Dr Marie-France Gagnadoux

## → POLYKYSTOSE RÉNALE autosomique récessive et recherche

PAR DRS MARIE-FRANCE GAGNADOUX ET MICHELINE LÉVY CENTRE DE RÉFÉRENCE MARHEA, HÔPITAL NECKER, PARIS

La polykystose rénale autosomique récessive (PKR) est une maladie génétique touchant les reins et le foie. Les anomalies rénales et hépatiques, toujours présentes à la naissance, se manifestent habituellement dès le début de la vie, moins souvent dans l'enfance, exceptionnellement chez l'adulte.

C'est une maladie bien distincte de la polykystose rénale autosomique dominante (PKD), qui, elle, se manifeste habituellement à l'âge adulte et dont la fréquence (1 personne sur 1 000) est bien supérieure à celle de la PKR (1 naissance sur 20 000 environ). Cette relative rareté de la PKR explique pourquoi les projets de recherche sont moins développés et plus difficiles à mettre en œuvre que dans la PKD. Cependant, grâce aux développements accélérés des techniques de biologie moléculaire et cellulaire, de l'accroissement des connaissances sur les mécanismes intracellulaires, de la meilleure connaissance des lésions rénales et hépatiques dans les modèles animaux de PKR, les chercheurs ont pu avancer dans la compréhension du mécanisme des lésions observées chez l'homme, et de la diversité des tableaux cliniques.

#### GÈNE ET PROTÉINE

Un seul gène semble en cause, *PKHD1*. Comme son nom l'indique, la PKR se définit par sa transmission récessive autosomique : l'enfant doit avoir reçu 2 copies du gène muté, une de chacun des deux parents, pour que les lésions rénales et hépatiques se développent. Plusieurs enfants peuvent être atteints dans une fratrie. Les parents, eux, ne présentent aucune atteinte. *PKHD1* code pour une protéine, nommée « polyductine » ou « fibrocystine » selon les auteurs. Cette protéine est localisée au niveau du « cil primaire » (sorte d'antenne localisée au sommet de chaque cellule) des cellules des tubules dans les reins et des canaux biliaires dans le foie.

#### LÉSIONS DES REINS ET DU FOIE

Dans les reins, la PKR est caractérisée par la dilatation kystique de la partie terminale des tubules rénaux, les « tubes collecteurs » conduisant l'urine. Ces kystes



donnent à la zone profonde du rein (« médullaire ») un aspect spongieux , et comprimant le tissu rénal, aboutissent progressivement à sa destruction. L'étendue de ces lésions (taille plus ou moins importante des dilatations et/ou pourcentage plus ou moins important des tubes collecteurs concernés) conditionne la gravité de la maladie rénale.

Dans le foie, les lésions sont également d'extension variable. La maladie hépatique est définie par une augmentation du nombre des canaux biliaires dilatés au sein des « espaces portes » (où sont regroupés par une fibrose. Cette lésion, dénommée « fibrose hépatique congénitale », entraîne un ralentissement de la circulation et une augmentation de la pression sanguine dans la veine porte (« hypertension portale »). Elle provoque une augmentation de la pression dans les veines situées autour de l'œsophage et de l'estomac, dont la rupture est responsable d'hémorragies digestives et une stagnation de la bile dans les canaux biliaires, pouvant être cause d'infection des voies biliaires, la cholangite (ou angiocholite).

### **QUOI DE NOUVEAU?** RECHERCHE AIRG-France et son conseil scientifique

#### **ASPECTS CLINIQUES**

#### L'atteinte rénale

Dans les pays dans lesquels des échographies fœtales sont systématiquement pratiquées pendant la grossesse, la PKR est presque toujours découverte par l'échographie du deuxième trimestre en raison d'une augmentation de taille des reins. Ces gros reins apparaissent plus « denses » que normalement à cause des kystes microscopiques ; on parle de « gros reins hyperéchogènes »; mais cet aspect peut aussi être dû à d'autres maladies génétiques rénales, et ne permet donc pas à lui seul d'affirmer le diagnostic de PKR avant la naissance, sauf en cas d'antécédent de PKR dans la fratrie.

#### Dans les formes les plus graves

Ces énormes reins ne fabriquent pas assez d'urine, ce qui entraîne un déficit de liquide amniotique (oligoamnios) ou une absence de liquide amniotique (anamnios), et empêchent le développement des poumons, aboutissent au décès in utero ou à la naissance.

#### Dans les formes moins sévères (1/3 des enfants environ)

L'enfant naît avec de gros reins palpables à l'examen de l'abdomen, et une insuffisance rénale plus ou moins importante.

L'insuffisance rénale va souvent s'améliorer dans les premières années de vie, puis se ré-aggraver progressivement au cours des décennies suivantes, de façon très variable selon les patients : environ 50 % d'entre eux ont besoin de dialyse et/ou transplantation avant l'âge de 20 ans, l'autre moitié ne relevant pendant l'enfance que d'un traitement « conservateur », diététique et médicamenteux, en particulier antihypertenseur. L'hypertension artérielle est en effet fréquente, surtout dans les premières années, et représente la plus grave complication dans la petite enfance.

#### L'atteinte du foie

Elle est également de gravité variable, mais n'est pas corrélée à la gravité de l'atteinte rénale.

Elle est le plus souvent inapparente dans la première décennie. Plus tard le développement possible d'une hypertension portale entraîne un risque d'hémorragie digestive (en particulier de saignement de varices œsophagiennes), et les canaux biliaires dilatés peuvent être le siège d'infections graves (cholangites).

Ces complications sont mieux connues et mieux traitées depuis que le traitement de l'insuffisance rénale permet la survie des patients jusqu'à l'âge adulte.

#### La variabilité clinique et évolutive

Qu'il s'agisse de l'atteinte rénale ou de l'atteinte hépatique, les symptômes observés, leur gravité et leur évolution varient beaucoup d'un patient à un autre.

A l'intérieur d'une même famille, peuvent s'observer un enfant décédé in utero, un enfant évoluant rapidement vers l'insuffisance rénale terminale et un patient présentant une forme modérée et atteignant l'âge adulte. Cette variabilité des symptômes et de l'évolution reste imparfaitement comprise. C'est actuellement l'un des principaux points d'intérêt des chercheurs.

#### PROGRÈS THÉRAPEUTIQUES

Les lésions de la PKR apparaissant dès la vie fœtale et étant déjà majeures à la naissance chez la majorité des enfants, aucun traitement ne permet actuellement d'empêcher leur survenue. Seules les conséquences des anomalies rénales et hépatiques peuvent être partiellement palliées :

- 1 Les progrès de la réanimation respiratoire et rénale dans les premiers jours de la vie permettent actuellement la survie de nourrissons atteints de formes très sévères, autrefois mortelles peu après la naissance.
- 2 Les traitements efficaces de l'hypertension artérielle ont fait presque disparaître la mortalité précoce des enfants porteurs d'insuffisance rénale modérée. Plusieurs études tendent à montrer que le contrôle effectif et précoce de l'hypertension artérielle pourrait permettre de retarder la détérioration de la fonction rénale.
- 3 Lorsque l'insuffisance rénale s'aggrave au fil des années, le traitement médical « conservateur » de l'insuffisance rénale, puis la dialyse et la transplantation rénale permettent à ces enfants d'atteindre l'âge adulte et de mener une vie normale. Le gène PKHD1 du rein transplanté étant normal, la maladie ne récidive pas sur le greffon. La maladie étant récessive (les 2 parents devant être porteurs du gène muté), elle ne peut donc affecter les futurs enfants du patient (sauf si le conjoint est également atteint de PKR).



- 4 En cas d'hypertension portale, un traitement par médicament « bétabloquant » et la surveillance régulière par fibroscopie gastrique, pour scléroser les « varices œsophagiennes », permet d'éviter les graves hémorragies digestives.
- 5 Dans de rares situations où coexiste une atteinte majeure du foie et des reins, la réalisation d'une double transplantation foie-rein, simultanée ou successive, peut se discuter, mais nécessite une équipe médico-chirurgicale très expérimentée.

#### **RECHERCHE**

La PKR, appelée initialement « polykystose infantile », a été individualisée cliniquement dans les années 1960-70. La localisation du gène responsable, *PKHD1*, sur le chromosome 6, ne date que de 1994. Le gène n'a été identifié qu'en 2002, par deux voies de recherche différentes :

 En 2000, la découverte d'une maladie très proche de la PKR dans une souche de rats de laboratoire (souche PCK) a conduit à l'identification du gène PKHD1 du rat, et en 2002 du gène humain homologue PKHD1 et de sa protéine appelée « fibrocystine ».  En même temps, une autre équipe identifiait le même gène à partir de l'étude de l'ADN de plusieurs familles atteintes ; la protéine, nommée « polyductine » est analogue à la précédente.

Etude des mutations et corrélations avec l'aspect clinique et l'évolution. Le gène *PKHD1* est un très grand gène, comportant 67 « exons » (les unités codantes du gène), ce qui complique la recherche des mutations, effectuée seulement dans quelques laboratoires de génétique.

La collaboration des différents laboratoires dans le monde a permis de rapporter plus de 300 mutations différentes

La découverte du gène *PKHD1* et la description de ses mutations a rendu possible un diagnostic génétique prénatal par biologie moléculaire à partir de la 12ème semaine d'aménorrhée, par biopsie du trophoblaste, à condition bien sûr que la mutation causale ait été préalablement identifiée dans la famille sur un premier enfant atteint. Le développement récent de nouvelles technologies de « séquençage » des gènes devrait faciliter le diagnostic.



## RECHERCHE All

### AIRG-France et son conseil scientifique

Elle permettra de mieux appréhender les relations entre les différents types de mutations et les symptômes observés (« corrélations génotype-phénotype »). Des informations cliniques et génétiques sont actuellement recueillies sur plusieurs centaines de patients par plusieurs groupes de recherche en Europe et aux Etats-Unis.

Diverses études ont montré que la sévérité de la maladie dépendait du type de la mutation, et non de sa place à l'intérieur du gène :

- Lorsque l'enfant a hérité de chacun de ses parents une mutation dite « tronquante », c'est-à-dire conduisant à une protéine trop courte, inactive ou absente, il présente presque toujours une maladie très sévère.
- Lorsqu'au moins 1 des 2 mutations est dite « fauxsens », conduisant à une protéine dont la fonction est altérée, la maladie est habituellement plus modérée, compatible avec une survie post-natale; cependant certains enfants présentent une forme très sévère.

En outre, la gravité de la maladie n'est pas toujours la même chez les patients porteurs de la même mutation, parfois même à l'intérieur d'une famille. Aussi serait-il imprudent d'utiliser ces critères génétiques (rarement disponibles en pratique) pour porter un pronostic avant la naissance et décider ou non d'une interruption de grossesse.

#### Recherches actuelles

Les mécanismes pouvant expliquer ces discordances font l'objet d'études collaboratives portant sur de grandes séries de patients, grâce à des bases de données internationales.

Pour expliquer ces situations, les chercheurs évoquent plusieurs hypothèses :

- le rôle de gènes « modificateurs »
- l'association de mutations du gène *PKHD1* à des mutations d'un gène de la PKD (PKD1 ou PKD2)
- et surtout la production par le gène PKHD1 muté de différents « transcrits » dont certains gardent une activité partielle.

La recherche génétique a aussi permis de comprendre la maladie hépatique associée à l'atteinte rénale, et en particulier de rattacher à la PKR une maladie hépatique appelée « fibrose hépatique congénitale » survenant chez un adulte dont l'atteinte rénale est inapparente.

#### Rôle de la fibrocystine?

La protéine est située dans le « cil primaire » des cellules épithéliales des tubules rénaux et des canaux biliaires. Cette structure, analogue à un fin cheveu, intervient dans la formation et l'élongation des tubes suivant un axe donné, et son dysfonctionnement expliquerait leur dilatation anormale. La fibrocystine interagirait avec la polycystine-2, produit du gène PKD2 (l'un des deux gènes de la PKD) et régulerait son activité de « canal calcium », permettant l'entrée du calcium dans les cellules du tubule rénal ou du canal biliaire. On sait maintenant que d'autres protéines différentes et spécialisées sont également localisées au niveau du cil primaire, que leurs interactions sont responsables du bon fonctionnement des cellules et que leur dysfonctionnement est responsable d'un groupe hétérogène de pathologies touchant un grand nombre d'organes (« ciliopathies »).

Les études actuelles de ces ciliopathies, en particulier la PKD, permettent d'avancer dans la compréhension de la PKR.

#### Perspectives thérapeutiques

L'étude de modèles animaux de PKR a montré que, chez le rat PCK (muté pour le gène *PKHD1*), l'accumulation d' « AMP cyclique » (molécule transmettant l'information entre l'extérieur et l'intérieur de la cellule) résultant du déficit en calcium intracellulaire était responsable de la formation des kystes.

Le début de compréhension du mécanisme lésionnel permet d'envisager à terme des essais thérapeutiques visant au moins à ralentir le développement des kystes; mais jusqu'ici seule la polykystose dominante (PKD), beaucoup plus fréquente et d'évolution plus lente, paraît accessible à des tentatives thérapeutiques.

Alors que dans la PKD différentes approches thérapeutiques menées récemment ont permis d'étudier le rôle de plusieurs molécules (par exemple mTOR, ou les antagonistes du récepteur V2 de la vasopressine), de tels essais sont encore balbutiants dans la PKR et l'application de ces recherches au traitement des enfants atteints de PKR paraît encore lointaine.

#### $\mathbf{c}$

### RENCONTRES

## → LE POÈME Recueil Peau d'Âme

DE FLORENCE SIGNORET - TOUS DROITS RÉSERVÉS.





#### Peinture d'en Haut

Déchirez un morceau de ciel. Cassez un bout de soleil. Pressez un nuage laiteux Mélangez en faisant un vœu.

Recouvrez-en les murs d'un donjon, Les rêves étroits des maisons, Les tristes fantômes, les âmes en peine, Les montagnes, les vallées et les plaines.

Vous obtiendrez la couleur de Dieu, Celle de l'Espérance, prairie des cieux. Faites-en vraiment bon usage... Car la magie ne nous rend pas sage!

Si vous ne trouvez pas les matériaux Pour effectuer ce genre de travaux, Il n'y a pas, là, de vrai problème : J'en ai fait l'expérience moi-même.

Il suffit de fermer les yeux, Un jour de pluie, un été sans bleu. Vous verrez d'abord une nuit noire, Un matin fatiqué comme le soir.

Murmurez le mot auquel la couleur appartient. Vous verrez que verts, vos vers tissés en un lien, Élancé comme un filet d'étoiles dans l'Univers, Feront scintiller vos souhaits les plus chers.

Florence Signoret

« La rédaction de Néphrogène a voulu, par le poème de Florence Signoret, membre du Comité de Rédaction, vous souhaiter, à toutes et à tous, de joyeuses fêtes de fin d'année, avec la réalisation de vos vœux les plus chers. »

### **AIRG-FRANCE**

## AVIS DE RECHERCHE bénévolat et initiatives

- → L'AIRG-France a besoin d'optimiser sa politique de communication en accueillant de nouveaux bénévoles pour exercer une mission qui implique :
  - Disponibilité de quelques heures par semaine.
  - Compétence bureautique de base en informatique.
  - Capacité rédactionnelle.
  - Polyvalence indispensable dans une association.
- → Pour renforcer la cellule de Communication ayant pour objet de :
  - Collecter l'information concernant les objectifs de l'Association.
  - Sélectionner ce qui devrait être publié ou débattu.
  - Le diffuser aux divers media de l'association : Site, Réseaux sociaux, Néphrogène, Info-Lettre.
  - Évaluer les résultats.

Cette cellule est en prise directe avec le Bureau de l'AIRG-France et plus particulièrement avec le Président et le Secrétaire.

#### **ET TOUJOURS**

En Province comme à Paris, nous accueillons toujours toutes celles et ceux qui disposent d'un peu de temps pour aider l'AIRG-France dans le cadre de ses activités / visites dans les hôpitaux, participation à des évènements, organisation d'actions, rédaction d'articles, contacts avec les autorités etc...

#### **POUR NOUS CONTACTER:**

- → Permanence : airg.permanence@orange.fr 01 53 10 89 98 (avec répondeur)
- → Jacques Vignaud (Secrétaire) : lapasset66@gmail.com 06 03 86 39 32
- → Roger Pierré (Président) : roger.pierre91@gmail.com - 06 22 32 91 62
- → Michel Laurent (Secrétaire adjoint): michel\_laurent92@yahoo.fr - 06 50 73 58 37

## → VOTRE AIDE est notre véritable soutien

COUPON RÉPONSE	A:RG	MALADIES RÉNALES GÉNÉTIQUES	
□ M. □ Mme		WANCED CIEST TOUS LES JOURS	MALADIES RÉNALES GÉNÉTIQUES
Nom : Prénom :			AVANCER, C'EST TOUS LES JOURS FAIRE RECULER LA MALADIE
Adresse:		NIC CONTRACTOR	
Téléphone :  Courriel : @		Rejuipes CMD Frysks point response to sealing to the sealing to th	RG
□ Souhaite devenir bénévole de l'AIRG	3-France	Mile Street.	histogene LABO Fraces pour mines consolve mines and provide supplementation of the consolver mines and



## → LES OBJECTIFS de l'association







- → INFORMER sur tous les aspects afférents aux maladies rénales génétiques et leurs conséquences sur l'organisme et la vie des patients grâce à :
  - notre journée annuelle
  - la revue Néphrogène
  - l'info-lettre
  - les livrets sur les pathologies
  - les sites Internet : www.airg-france.fr www.facebook.com www.carenity.com
- → AIDER les patients et leurs familles en leur offrant un lieu d'écoute et de défense de leurs intérêts.
- → SOUTENIR dans la mesure du possible le développement de toute forme de recherche (En 10 ans, l'AIRG-France a reversé plus de 1 200 000,00 € à la recherche sur les maladies rénales génétiques).

Toutes ces actions ne sont possibles que grâce aux adhésions et aux dons qui sont faits à l'AIRG-France. Notre Association ne bénéficie ni de retombées médiatiques ou publicitaires.

La conjoncture actuelle entraîne une diminution des dons. C'est la raison pour laquelle nous souhaitons vous sensibiliser à notre cause.

## → VOTRE AGENDA 2017

Pour pouvoir poursuivre toutes ses actions, l'AIRG-France a besoin de votre soutien.

#### → LE 19 JANVIER

**2**<sup>èME</sup> **JOURNÉE MÉDICALE** de la filière ORKID - Paris

→ LES 25, 26 ET 27 JANVIER

43<sup>èMES</sup> SÉMINAIRES de Universitaires de Néphrologie - Paris

→ LE 9 MARS

JOURNÉE MONDIALE du rein

→ LE 25 MARS

ASSEMBLÉE GÉNÉRALE AIRG-France - Paris

→ LES 24 ET 25 AVRIL

ACTUALITÉS NÉPHROLOGIQUES Hôpital Necker à l'Institut Pasteur

#### → LE 29 AVRIL

JOURNÉE ANNUELLE AIRG-Suisse

 $\rightarrow$  LES 17, 18 ET 19 MAI

**CONGRÈS AFIDTN** à Angers

#### → LE 11 JUIN

**CONCERT DE PIANO** en soutien à l'AIRG-France à Maintenon

→ LES 9, 10, 11, 12 ET 13 OCTOBRE

**2**<sup>ÈME</sup> **CONGRÈS** de la Société Francophone de Néphrologie Dialyse et Transplantation

→ LE 30/09 OU 7/10 OU 14/10

JOURNÉE ANNUELLE AIRG-France (option Lyon)

→ LE 15 OCTOBRE

JOURNÉE ANNUELLE AIRG-Belgique





### **AIRG-FRANCE**

# → COURRIER DES LECTEURS (SUITE) Histoire de bouchons de liège

C'est léger un bouchon de liège (3 ou 4 grammes). Mais ça peut finir par peser des tonnes et en plus ça peut aussi rapporter de l'argent.

Comme nous vous l'avions dit dans le précédent Néphrogène M<sup>me</sup> Marie-Françoise Chevalier a eu il y a 3 ans la drôle d'idée de stocker des bouchons de liège et ensuite la bonne idée de trouver une société qui les lui transporte gratuitement et une autre qui les lui paye et enfin l'idée de génie de verser les sommes à l'AIRG-France pour la recherche médicale.



Mais on peut inverser l'ordre des facteurs comme on dit en mathématiques et commencer par avoir l'idée de génie de collectionner des bouchons de liège.

Quoi qu'il en soit, M<sup>me</sup> Chevalier nous a à ce jour apporté 973 € par des dons réguliers depuis 2012 soit un peu plus de 3 tonnes de bouchons de liège collectés. On peut lui tirer notre chapeau à M<sup>me</sup> Chevalier !!!!! Mais on peut aussi rêver. Cette histoire se déroule dans un département de la Loire Atlantique.

La société RECYCLIEGE qui transforme les bouchons en isolants, a en France une quarantaine de points de contacts (www.recycliegefrance.org).

Il y a en France 85 départements : mettons-nous tous à collectionner les bouchons pour submerger la société de travail et abonder l'apport de l'aide à la recherche médicale de l'AIRG-France.

On ne demande rien à personne, pas un sou, mais nous sommes prêts à engranger tous les bouchons de France.

Faisons le pari que ça marche! pour les détails on demandera des conseils à M<sup>me</sup> Chevalier. Si vous êtes interréssé pour participer à cette collecte de bouchons dans votre ville, merci de vous inscrire sur ce bulletin réponse à expédier à :

AIRG-France BP78 – 75261 PARIS CEDEX 06



CONSEIL D'ADMINISTRATION BUREAU :

Président : Roger PIERRÉ
Trésorière : Sandra SARTHOU
Secrétaire : Jacques VIGNAUD
Secrétaire adjoint : Michel LAURENT

#### **ADMINISTRATEURS:**

#### Catherine CABANTOUS:

Landes 05 58 09 27 43 Catherine JAGU: permanence.... .06 81 11 34 06 François COUPPEY: Languedoc-Roussillon..... .04 66 75 59 88 Laetitia LEPOIX: Ile-de-France..... .06 61 87 60 13 Nicolas MULLIER: Nord-Pas de Calais..... .09 54 30 00 12 Nicole PATIN: Midi Pyrénées..... .06 20 96 49 00 Daniel RENAULT: Relations Internationales - FEDERG ..... 06 89 27 79 64 Michel ROCHETEAU: Chargé de mission.... .06 79 16 68 35 Dominique ROUSIOT : //e-de-France.....06 70 79 19 74 Valérie SLAMA: Bouches du Rhône........04 91 66 38 70 Jean-Pierre SCHILTZ : IDF .01 44 93 90 69

#### CORRESPONDANTS:

Marianne WORBE : Aquitaine

<del>( • )</del>

CURRESPONDANTS:					
Jean-Louis DANNEPOND : Charente	05	45	39	76	76
Lucien MIKOLAJCZAK : Gard	04	66	75	45	72
Damien GABORIAU : Gironde	05	57	25	50	70
Nicole CABLAT : /DF	09	82	36	06	17
Maryvonne NORDEY:					
Loire Atlantique	02	28	03	50	16
Bernadette BAUDIN : Picardie	03	23	83	46	20
Rose-Marie PAYROT :					
Pyrénées Orientales	04	68	54	65	86
Jeaninne BESLER : /sère	06	22	44	80	39
Raphaël VITE : Rhône-Alpes	06	11	95	16	73
Jacki ROUSTANG : Vaucluse	04	90	34	46	43
Catherine MAZÉ :					
Vienne, Indre et Loire	06	80	97	13	36
Karl STEINECKER : Lille Nord	03	20	52	26	57
Patricia VAILLANT :					
Bouches du Rhône	06	10	57	29	20
Josiane VAULEON : Bretagne	07	61	09	93	44
Anne-Thérèse TRELU : Bretagne	06	69	13	37	83

#### **PERMANENCE PARIS:**

igoplus

Dans ce 63ème numéro de votre revue, Florence Signoret a bien voulu nous dédier un de ses beaux poèmes.

La rédaction la remercie vivement de mettre son talent au service de la cause des maladies rares.

Jean-Manuel BESSE :	06 66 66 44 76
Françoise COUPPEY:	06 87 00 05 88
Ingrid FEJAN :	06 87 93 64 80
Béatrice SARTORIS :	06 84 23 18 14
Armelle ZAFRA :	06 83 06 83 60

#### **COMMUNICATION:**

Jeannine BESLER :	06	22	44	80	39
Victor BANQUY :	06	28	26	61	02
Carmen VALENZUELA :	06	07	88	43	24

#### WEB MESTRE :

Catherine MAZE :	06 08	3 9	7 13	3 3	36
------------------	-------	-----	------	-----	----

#### **CONSEIL SCIENTIFIQUE:**

**Président :** Pr Dominique CHAUVEAU Néphrologie, CHU Rangueil, Toulouse

**Président d'Honneur :** Pr Jean-Pierre GRÜNFELD Néphrologie, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris

#### **MEMBRES:**

..06 08 31 77 54

Pr Eric ALAMARTINE CHU Nord St Etienne • Pr Corinne ANTIGNAC Inserm U 423 Paris • Pr Christian COMBE CHU Bordeaux • Pr Pierre COCHAT Hôpital Femme-Mère-Enfant Lyon Bron • Pr Georges **DESCHENES** Hôpital Debré Paris • Pr Thierry **HANNEDOUCHE** Hospices Civils Strasbourg • Dr Laurence HEIDET Hôpital Necker-Enfants Malades • Pr Dominique JOLY Hôpital Necker-Enfants Malades • Pr Bertrand KNEBELMAN Hôpital Necker-Enfants Malades • Dr Aurélia BERTHOLET-THOMAS Hôpital Femme-Mère-Enfant Lyon Bron • Pr Patrick NIAUDET Hôpital Necker-Enfants Malades Pr Yves PIRSON Cliniques St Luc Bruxelles Pr Philippe RIEU CHU Reims • Pr Rémy SALOMON Hôpital Necker-Enfants Malades • Pr Michel TSIMARATOS Hôpital de la Timone Marseille • Pr Philippe VANHILLE CHR Valenciennes





#### **RÉDACTION / ÉDITION**

Jacques Vignaud
AIRG-France
BP 78
75261 Paris cedex 06
lapasset66@gmail.com

#### **CRÉATION GRAPHIQUE:**

José Da Cruz studio.traffik@free.fr

#### **COMITÉ DE RÉDACTION**

Catherine Jagu Michel Laurent Catherine Mazé Roger Pierré Béatrice Sartoris Florence Signoret

#### **N°ISSN**

#### 1967-7855/NEPHROGENE

AIRG-France
Association pour l'Information
et la Recherche sur les
maladies rénales Génétiques

### www.airg-france.fr

Envoyez vos idées, articles, témoignages à :

Jacques Vignaud
AIRG-France B-P 78
75261 Paris Cedex 06
Mail: lapasset66@gmail.com